

**Aus der Klinik für Nuklearmedizin, Direktor: Prof. Dr. med. TM. Behr im
Zentrum Radiologie der Philipps-Universität Marburg (Geschäftsf.
Direktor: Prof. Dr. med. K. Klose)**

**Detektion septischer Herde bei Spondylitis mit F-18-2-Fluor-2'-
Deoxyglucose (F-18-FDG) und einer Koinzidenzkamera. Methodischer
Vergleich mit konventionellen Verfahren in SPECT Technik**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
in dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Edzard Janssen
aus
Friedeburg
Marburg 2002

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität
Marburg am 15.08.2002. Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereiches

Dekan:

Prof. Dr. B. Maisch

Referent:

Prof. Dr. TM. Behr

Correferent:

Prof. Dr. K. Austermann

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	
1.1.1. Die infektiöse Wirbelsäulenerkrankung	6
1.1.2. Verschiedene Typen der Erkrankung	7
1.1.3. Diagnostische Möglichkeiten	9
1.1.4. Epidemiologie	10
1.1.5. Klinische Befunde	11
1.2. Nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden: Stand der derzeitigen Technik	12
1.3. Aussichten in die Zukunft	16
1.3.1. F - 18 - FDG - PET	16
1.3.2. F - 18 - FDG - PCD das PET des kleinen Mannes	17
2. Ziele der Arbeit	18
3. Patienten und Methoden	
3.1. <i>Prospektive Daten</i>	19
3.1. Patienten	19
3.1.1. Patientenauswahl	19
3.1.2. <u>2-Fluor-2`- Deoxyglucose (FDG)</u>	22
3.1.2.1. Allgemeines zum Glukosestoffwechsel	22
3.1.2.2. Pharmakokinetik von FDG	23
3.1.2.3.. Physiologisches Aktivitätsverteilungsmuster	25
3.1.2.4. Glukosetransport und Stoffwechsel von Entzündungszellen	25
3.1.2.5. F-18-FDG-PET bei der Abklärung von Entzündungen	27

3.2.	Meßtechnische Ausstattung	28
3.3.	Magnet Resonanz Tomographie (MRT)	29
3.4.	<i>Retrospektive Daten</i>	30
3.4.1.	<u><i>Immunentzündungsszintigraphie mit BW 250/183</i></u>	30
3.4.1.1.	Patientenauswahl	30
3.4.1.2.	BW 250/183 als entzündungsspezifischer monoklonaler Antikörper bei Spondylitis	31
3.4.1.3.	Allgemeines zum monoklonalen Mausantikörper BW 250 /183 bzw. Antigranulozyten Antikörper	31
3.4.1.5.	Radionuklid (99-mTc)	32
3.4.1.6.	Funktionelle Eigenschaften des Antigranulozyten Antikörpers	33
3.4.1.6.1.	Integrität der markierten Granulozyten	33
3.4.1.6.2.	Kinetik der markierten Granulozyten	33
3.4.1.6.3.	Anreicherungsmechanismen	34
3.4.1.6.4.	HAMA Bildung nach Applikation des AG-AK	35
3.5.1.	<u><i>⁶⁷Gallium-Zitrat Szintigraphie</i></u>	36
3.5.1.1.	Patientenauswahl	36
3.5.1.2.	Allgemeines zum Eisenstoffwechsel	36
3.5.1.3.	⁶⁷ Gallium-Zitrat	37
3.5.1.4.	Pharmakokinetik von ⁶⁷ Gallium-Zitrat	38
3.5.1.5.	Physiologisches Aktivitätsverteilungsmuster	38
3.5.1.6.	Anreicherung von ⁶⁷ Gallium-Zitrat in Entzündungen	39
3.5.1.7.	⁶⁷ Gallium-Zitrat bei der Abklärung von Spondylitis	40
3.6.	Das Skelettszintigramm	41
3.6.1.	Prinzip der Untersuchungstechnik	42
3.7.	SPECT Akquisition und Rekonstruktion	43
3.7.1.	Akquisition	43
3.7.2.	Rekonstruktion und Bearbeitung der SPECT-Rohdaten	43
3.7.3.	Gefilterte Rückprojektion	44
3.7.4.	Iteratives Verfahren	45

4.	Ergebnisse	
4.1.	Prospektive Studie mit F - 18 - FDG - PCD	47
4.2.	Überblick über alle mit F - 18 - FDG untersuchten Patienten	47
5.1.	Retrospektive Daten mit BW 250/183	55
5.2.	Überblick über alle mit BW 250/183 untersuchten Patienten	55
6.1.	Retrospektive Daten mit ⁶⁷ Gallium-Zitrat und ^{99m} Tc-MDP in SPECT Technik	58
6.2.	Überblick über alle mit ⁶⁷ Gallium-Zitrat und ^{99m} Tc-MDP untersuchten Patienten	58
7.	Diskussionen	
7.1.	PET	66
7.2.	Besprechungen der verschiedenen Methoden	67
7.2.1.	Positronenstrahler (2-Fluor-2`- Deoxyglukose (FDG))	68
7.2.2.	Spezifische Immunentzündungsszintigraphie (BW 250/183)	71
7.2.3.	Unspezifische Entzündungsszintigraphie (⁶⁷ Gallium-Zitrat + ^{99m} Tc-MDP)	75
8.	Strahlenschutz	78
9.	Schlußfolgerungen	80
10.	Zusammenfassung	81
11.	Literaturverzeichnis	84
	Danksagung	103
	Lebenslauf	104

1. Einleitung

1.1. Die infektiöse Wirbelsäulenerkrankung

Osteomyelitiden stellen im klinischen Alltag ein häufig anzutreffendes Krankheitsbild dar. Die Erscheinungsformen sind sehr mannigfaltig, so daß diagnostische Problemfälle in der differentialdiagnostischen Zuordnung zu einem klar definierten Krankheitsbild schwierig sein können.

Seit Einführung der antibakteriellen Chemotherapie mit Penicillin und Sulfonamide in den 70er Jahren sind die Möglichkeiten und Grenzen der antibakteriellen Therapie deutlich hervorgetreten und ihre Erfolgchancen berechenbarer geworden (Otte 1986). Trotz aller diagnostischer und therapeutischer Erfolge, vor allem bei akuten hämatogenen Osteomyelitiden, hat nichts daran zu ändern vermocht, daß die Häufigkeit der sekundär - chronischen Form eher gestiegen als zurückgegangen ist (Otte 1986).

Während die spezifischen Knocheninfekte, zu denen typhöse, tuberkulöse und luische Knochenerkrankungen zählen, infolge geeigneter Prophylaxe und ständig verbesserter Chemotherapie zunehmend an Bedeutung verloren haben, sind jetzt die unspezifischen Knocheneiterungen trotz aller präventiver und therapeutischer Bemühungen dominierend geworden. Nur das Frühstadium einer akuten Osteomyelitis kann prinzipiell mit Hilfe von Antibiotika medikamentös therapiert werden. Dies setzt voraus, daß das Frühstadium einer akuten Osteomyelitis rechtzeitig erkannt und therapiert wird. Akute Osteomyelitiden verwandeln sich jedoch bei verspäteter oder inadäquater Therapie innerhalb weniger Tage bis Wochen in eine chronische Form der Knochenentzündung. Chronische Osteomyelitiden sind medikamentös fast nicht mehr heilbar und müssen überwiegend operativ saniert werden (Kuhr 1995).

1.1.2 Verschiedene Typen der Wirbelsäulenentzündung

Entzündungen der Wirbelkörper (Spondylitis) bzw. der benachbarten Weichteile und der Bandscheibe (Spondylodisitis) treten in Mitteleuropa bei etwa 1/250.000 Menschen auf (Ritter 1985). Immungeschwächte Patienten (z.B. beim insulinpflichtigen Diabetes mellitus) und ältere Menschen sind besonders gefährdet (Ritter 1985). Die ersten Krankheitszeichen sind zunehmende unspezifische Rückenschmerzen, die in einem späteren Stadium mit den Zeichen einer generalisierten Infektion, z.B. Fieber, Druckschmerz einhergehen können. Diese Infektionszeichen können aber auch, insbesondere bei der Tuberkulose, fehlen (Mauck 1994).

Der Verlauf einer Infektion im Bereich der Wirbelsäule ist von vielen Faktoren, wie z.B. Infektionskeim, Ausdehnung, Ort und Lage des Infektes abhängig und kann sehr unterschiedliche klinische Formen annehmen (Mauck 1994). Man unterscheidet in bakterielle, nicht bakterielle Entzündungen und entzündliche Veränderungen des rheumatischen Formenkreises (Kägi 1983).

- 1.) **Bakterielle Infektion:** Eine Infektion mit dem Tuberkelbazillus wird als spezifische Infektion aufgrund der charakteristischen, geweblichen (histologischen) Veränderungen definiert. Der Anteil an tuberkulösen Infektionen auch bei jüngeren Menschen hat in den letzten Jahren wieder zugenommen (Gruss 1992). Die Häufigkeit der Tuberkuloseinfektion wird in Deutschland 1993 mit 17,5 pro 100.000 Einwohner geschätzt. Die Rate der Knochentuberkulose liegt deutlich niedriger. Bei Knochentuberkulose ist jedoch zur Hälfte aller Patienten die Wirbelsäule betroffen (Gruss 1992).

Die anderen bakteriellen Infektionen werden im Gegensatz dazu als unspezifische Infekte beschrieben. Der häufigste Erreger in Westeuropa ist Staphylokokkus aureus. Das Verhältnis zwischen einer spezifischen und einer unspezifischen Infektion wird in Mitteleuropa auf

1 : 10 geschätzt (Gruss 1992). Die konventionelle Eintrittspforte für die Infektionskeime sind meistens die Lunge und der Nieren-/Harnwegstrakt.

2.) **Nicht-Bakterielle Infektion:** Daneben gibt es eine geringe Anzahl von nicht bakteriellen Infektionen durch Pilze, Würmer und andere nicht-bakteriellen Erreger (Gruss 1992).

3.) **Entzündliche Reaktionen:** Von echten Entzündungen sind entzündliche rheumatische Veränderungen der Wirbelsäule (z.B. die Bechterew'sche Erkrankung) abzugrenzen. Hier liegt eine entzündliche Reaktion ohne Entzündungskeim vor (Gruss 1992)

Zur Klärung der Spondylitis bzw. Spondylodiszitis gibt es genau vorgeschriebene diagnostische und therapeutische Stufenschemen. Die Diagnose erfolgt in erster Linie aufgrund klinischer Untersuchungen, der Labor-, Röntgen- und nuklearmedizinischen Befunde, wobei im Frühstadium sicherlich das Kernspintomogramm immer noch die Nachweismethode mit der höchsten Sensitivität und Spezifität darstellt (Modic 1985). Laborbefunde sind in 20% der Fälle negativ (Kuhr 1995). Unspezifische Entzündungsparameter wie z.B. BSG und CRP haben sich dagegen als laborchemisch einzig verlässliche Verlaufs- und Therapiekonzepte erwiesen (Krödel 1989).

1.1.3 Diagnostische Möglichkeiten

Als letztlich beweisende Nachweismethode für die Spondylitis ist die Wirbelkörperstanze anzusehen (Dick 1987, Ernst 1984). Mit dieser Methode kann in 90% aller Fälle eine genaue histologische Diagnose erbracht und in 48% der Fälle eine Erregerbestimmung mit Antibiotogramm erstellt werden (Kuhr 1995). Dies setzt eine frühzeitige bildgebende, lokalisierende Diagnose voraus. Nuklearmedizinische Untersuchungsverfahren werden zu dieser Fragestellung in zunehmendem Umfang angewandt (Mok 1984, Fernandez-Ulloa 1985, Datz 1987, Hotze 1992, Elgazzar 1995). Zur Szintigraphie von Entzündungen oder Infekten gibt es eine große Vielfalt verschiedener Radiopharmaka wie z.B. ^{67}Ga -Citrat (Al-Sheikh 1985), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierte Nanokolloide (DeSchrijver 1987), ^{111}In -Oxin oder $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierte autologe Leukozyten (Thakur 1977, Schauwecker 1989, Joseph 1986, Peters 1986), ^{111}In -Oxin oder $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierte humane unspezifische Antikörper (Rubin 1989, Oyen 1990, Buscombe 1990) sowie ^{123}I - und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierte monoklonale Anti-Granulozyten Antikörper (Locher 1986, Hotze 1992, Reuland 1991, Sciuk 1991). Bei der speziellen Fragestellung und Diagnosefindung einer Spondylitis bzw. Spondylodiszitis haben sich diese Untersuchungsmethoden als sehr sensitiv bei der Aufdeckung suspekter Herde in der Wirbelsäule erwiesen. Da sich jedoch alle entzündlich veränderten Wirbelkörperherde unabhängig vom Infektionsgrad immer als Kontrastmittelaussparung im Negativkontrast ("Photopenie") darstellen, ist die Spezifität der Methoden stark eingeschränkt (Palestro 1991, Gratz 1997 / 1998 / 1999 / 2000, Meller 1998). Demgegenüber kann nur mit ^{67}Ga -Citrat szintigraphisch ein vertebraler Entzündungsherd mittels Positivkontrast dargestellt werden (Lisbona 1997, Palestro 1997, Gratz 1999), wobei auch diese Methode insbesondere bei antibiotisch vorthapierten Patienten starke Einbußen in seiner diagnostischen Treffsicherheit hinnehmen muß und zudem durch hohe Strahlenbelastung für den Patienten (insbesondere bei Kleinkindern) charakterisiert ist. Eine weitere Einschränkung von ^{67}Ga -Citrat ist das verminderte morphologische Auflösungsvermögen

des Radionuklids, das durch die schlechten Abbildungseigenschaften des hochenergetischen, und für Gammakameras nur beschränkt einsetzbaren ⁶⁷Gallium-Zitrat entsteht.

1.1.4. Epidemiologie der entzündlichen Erkrankungen der Wirbelsäule

Die Spondylitis tuberkulosa, wie auch die Arthritis tuberkulosa zeigten in den letzten Jahrzehnten einen deutlichen Rückgang. Zu einem Teil ist dies durch die verbesserte Diagnostik bedingt, zum anderen durch den rapiden Zuwachs und Überwiegen nicht tuberkulöser Infektionen im Bereich der Wirbelsäule. Die hämatogene Verbreitung stellte bislang die prädominierende Eintrittspforte des Keimes dar. Seitdem die operative Technik jedoch grundlegend neue und mit zunehmendem Maße häufiger angewandte chirurgische Korrekturen an der Wirbelsäule erlaubt, nimmt die Anzahl sekundärer Infektionen der Wirbelkörper im Gefolge operativer Eingriffe zu. Als häufigste Eintrittspforte des Keimes wird deshalb mit zunehmendem Maße nach stattgehabter operativer Korrektur eines Bandscheibenvorfalles der operative Zugang zur Bandscheibe diskutiert (Gruss 1992). Die meisten Bandscheibenvorfälle befinden sich statistisch im Bereich der lumbalen Wirbelkörper und nehmen thorakal bzw. cervical an Anzahl und Wahrscheinlichkeit ab (Gruss 1992). Die Prädisposition des Auftretens einer Wirbelkörperentzündung im Bereich der lumbalen Wirbelsäule ist gegenüber anderen Abschnitten in der Wirbelsäule deutlich erkennbar.

1.1.5. Klinische Befunde

Die Diagnose der Erkrankung kann im Frühstadium wegen uncharakteristischer Anfangssymptome sehr schwierig sein. Eine Abgrenzung gegen andere, nichtentzündliche Wirbelsäulenerkrankungen ist oftmals nicht möglich. Der Krankheitsverlauf und in einzelnen Fällen die Vertebrotomie bringen die endgültige Diagnose einer entzündlichen Wirbelsäulenerkrankung (Gruss 1992). Wichtig ist, daß bei entsprechender Symptomatik an das Vorliegen einer entzündlichen Wirbelsäulenerkrankung gedacht wird und entsprechende diagnostische und therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden.

Aus diesem Grund ist eine symptombezogene Diagnostik für den weiteren Krankheitsverlauf entscheidend, zumal es sogenannte *Frühsymptome* wie bei anderen Erkrankungen (z.B. Rötung und Schwellung bei Weichteilinfekten) nicht gibt (Gruss 1992).

Allgemeine Symptome können vorhanden sein, wobei diese Symptome von der initialen Intensität des Krankheitsbildes abhängen. Erhebliche Schwierigkeiten kann eine Abgrenzung einer Spondylitis tuberkulosa von einer Spondylitis non tuberkulosa (bzw. septischen Spondylitis) bereiten. Vereinfacht wird die Diagnose, wenn eine Traumatisierung des Wirbelkörpers, wie z.B. nach operativer Sanierung eines Bandscheibenvorfalles, zu einer *direkten Infektion* des Wirbelkörpers führt. Hier ist die Anamnese kombiniert mit konsekutiv röntgenologischen und klinischen Befunden ausschlaggebend für eine klare Diagnose.

Bei *nicht direkter Infektion* kommen insbesondere Infektionen im Urogenital- und Tonsillarbereich als Streuherde in Betracht. Deutlich seltener werden in der Literatur allgemeine Septikämien als primäre Ursachen für eine bakterielle Absiedlung im Wirbelkörper mit konsekutiver Osteomyelitis angeschuldigt.

Die *klinische Symptomatik* ist bei der septischen Spondylitis meist ausgeprägter als bei der Spondylitis tuberkulosa. Initial finden sich häufig

erhöhte Temperaturen. Bei der klinischen Untersuchung sind die Beschwerden einer septischen von einer tuberkulösen Spondylitis oft nicht zu unterscheiden: lokaler Muskelhartspann, Klopff- und Stauchungsschmerz. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist bei der septischen Verlaufsform höher als bei der tuberkulösen (Fernandez-Ulloa 1985).

Radiologisch läßt sich eine septische von einer tuberkulösen Spondylitis ebenfalls nicht unterscheiden, da beiden Entzündungsformen eine entzündungsbedingte Höhenminderung der Bandscheibe mit konsekutiver Arrosion der angrenzenden Deck- und Grundplatten der Wirbelkörper mit *frühzeitigen Abstützreaktionen* gemeinsam ist.

1.2. Nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden: Stand der derzeitigen Technik

Die diagnostischen Möglichkeiten der Nuklearmedizin sind seit Einführung der Immunszintigraphie zu einer wertvollen Stütze bei der Diagnosefindung im klinischen Alltag geworden. Als Goldstandard wird die Entzündungsszintigraphie mit autolog markierten Leukozyten angesehen. Hierbei handelt es sich um eine sehr zeit- und arbeitsaufwendige Methode. Zellen der weißen Blutzellreihe müssen in mehreren Zentrifugievorgängen separiert, anschließend mit einem geeigneten Radiopharmakon inkubiert und dann dem Patienten wieder reinjiziert werden (Becker 1989, 1995).

Dem gegenüber bringt der Einsatz monoklonaler Antikörper (BW 250/183), wie er jetzt immer mehr Verwendung im klinischen Einsatz findet, den Vorteil der einfacheren Handhabung, der schnelleren Verfügbarkeit und des besseren Kosten-/Nutzeffekts. Hierbei handelt es sich um einen murinen monoklonalen Antikörper der IgG Reihe, von dem bekannt ist, daß er zur Markierung von Epitopen auf der Oberfläche von Granulozyten und deren Vorläufer führt. In multiplen bisher durchgeführten Studien (Palestro 1991, Becker 1989, 1995, Mok 1984, Georgi 1985, Gratz 1997) konnte gezeigt werden, daß sowohl der Einsatz autolog markierter Leukozyten als auch monoklonaler Antikörper bei Patienten mit Verdacht auf akute oder

chronische Entzündung der Wirbelkörper unbefriedigende Ergebnisse erbrachten. Obwohl es sich bei den beiden Methoden um nuklearmedizinische Verfahren handelt, die sowohl beim Nachweis entzündlicher Weichteilprozesse als auch bei Osteomyelitiden der Extremitäten eine Sensitivität und Spezifität von über 85% (Becker 1995) zeigten, ist bei ihrem Einsatz bei Verdacht auf Spondylitis oder Spondylodiszitis eine Differenzierung zwischen malignen Geschehen, degenerativen Veränderungen und Wirbelkörperentzündungen als nicht möglich beschrieben.

Vorteil der nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden ist jedoch die Möglichkeit der Ganzkörpererfassung bei niedriger Strahlenbelastung für den Patienten. Da Spondylodiszitiden oftmals eine völlig unspezifische und nicht klar lokalisierbare Beschwerdesymptomatik aufweisen, ist es für den Kliniker von großem Interesse auf die Vorteile der Ganzkörpererfassung der nuklearmedizinischen Untersuchungsmethode zurückgreifen zu können. Hochspezifische Schnittbildtechniken, wie z.B. CT, MRT können auf Grund der hohen Strahlenbelastung durch das CT und den finanziellen Kostenaufwand durch das MRT zur Erfassung größerer Körperabschnitte trotz hoher Sensitivität und Spezifität nicht als Übersichtssuchmethoden eingesetzt werden.

Deshalb ist es nur verständlich, daß man bei der Beurteilung von Wirbelsäulenentzündungen auf den Einsatz von schon in Kit - Formation vorgefertigten Antikörpern als schnelle und einfach zu handhabende Methode zur Ganzkörpererfassung nicht gänzlich verzichten möchte.

Als Ursache für die nur unbefriedigenden Ergebnisse bei der Beurteilung von akuten / chronischen Spondylitiden wurde bislang diskutiert, daß der Antikörper BW 250/183 auf Grund seiner Größe von 150 kDalton die Barriere am entzündeten Wirbelkörper nicht überwinden kann (Gratz 1997). Weitere mögliche Gründe scheinen der geringe Gehalt an zu markierenden Granulozyten in chronischen Spondylitiden sowie der verminderte arterielle Blutzufuß (Gratz 1997) zu sein, der wegen der fortgeschrittenen Knochenmarkfibrosierung und Mikroembolisierung vorliegt.

Überlegenswert war deshalb, ob kleinere in Kit-Formation vorliegende, monoklonale Antikörper Fab' Fragmente dieses Problem umgehen könnten. Erste Veröffentlichungen zu der Anwendung von ^{99m}Tc markierten Fab' - Fragmenten (Becker 1994) bei Patienten mit Osteomyelitis liegen vor. Hierbei hat es sich gezeigt, daß Fab' Fragmente mit einer Größe von nur 50 kDalton bedeutend kleiner sind als die bisher verwendeten kompletten monoklonalen murinen Antikörper, trotz alledem eine Sensitivität und Spezifität von 88% bzw. 75% bei einer diagnostischen Treffsicherheit von 80% aufweisen. Die Ergebnisse der Untersuchung mit autolog markierten Leukozyten als Goldstandard sind mit einer Sensitivität, Spezifität und diagnostischen Treffsicherheit von 86%, 78% und 81% vergleichbar. Gegenüber kompletten murinen Antikörpern besitzen Antikörper Fab' Fragmente den Vorteil der raschen Entzündungsdetektion (1 hr p.i.) und der fehlenden Immunreaktion, d. h. das Fehlen einer Humanen Anti - Maus - Antikörper (HAMA) Bildung im Patienten. Dies ermöglicht eine Wiederholung der Immunszintigraphie mit Antikörper Fab' Fragmenten, ohne eine Interferenz z.B. in in - vitro Assays befürchten zu müssen.

Obwohl diese ^{99m}Tc -markierten Fab' Fragmente (LeukoScan®) gegenüber den kompletten murinen monoklonalen Mausantikörpern (BW 250/183) deutlich bessere Clearance-Eigenschaften auf Grund einer rascheren renalen Background-Clearance und damit besseren morphologischen Auflösbarkeit wegen niedrigerer Untergrundaktivität aufweisen, konnte in bisherigen Studien (Gratz 2000) gezeigt werden, daß auch diese kleinen Strukturen zu einem spezifischen Positivnachweis einer Spondylitis nicht in der Lage waren.

Die einzigen bisher in der Nuklearmedizin verlässlichen Untersuchungsmethoden, die einen sensitiven, weil positiven Nachweis einer Wirbelsäulenosteomyelitis ermöglichen, sind der Einsatz der Skelettszintigraphie und $^{67}\text{Gallium}$ -Zitrat (Gratz 2000). Die Kombination der Skelettszintigraphie zusammen mit $^{67}\text{Gallium}$ -Zitrat in SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) Technik war der gezielten MRT

Untersuchung in Bezug auf den Nachweis eines entzündlichen Fokus in der Wirbelsäule ebenbürtig (Gratz 2000).

Der Grad der Entzündungsaktivität des einzelnen Fokus konnte mittels semiquantitativer Evaluation (Region Of Interest (ROI) Technik) mit ^{67}Ga -Zitrat szintigraphisch, insbesondere bei mittel - bis niedriggradig entzündlichen Geschehen, dokumentiert werden, wohingegen das MRT hierbei eine Unterscheidung zwischen degenerativen Veränderungen mit reaktiver Reizkomponente (Ödem) und niedriggradigem Infekt nicht ermöglichte (Gratz 2000).

Da das MRT gegenüber ^{67}Ga -Zitrat ein wesentlich besseres morphologisches Auflösungsvermögen aufweist, war das MRT der ^{67}Ga -Zitrat-Szintigraphie jedoch im Bezug auf die Ausdehnung, d.h. die Anzahl der einzelnen entzündlich veränderten Wirbelkörper überlegen (Gratz 2000). Dieses Problem konnte szintigraphisch nur unter Zuhilfenahme der Skelettszintigraphie mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP (Methylen Di Phosphonat) in SPECT Technik umgangen werden.

Erstrebenswert ist deshalb eine nuklearmedizinische Untersuchungsmethode, die alle positiven Vorteile einer szintigraphischen Methode beinhaltet (Ganzkörpererfassung, Überblick über mehrere Wirbelkörper, tomographische Rekonstruktion, semiquantitative Evaluation, niedrige Strahlenbelastung) und gleichzeitig die Vorteile einer besseren morphologischen Bilddokumentation ermöglicht.

1.3. Aussichten in die Zukunft

Seit vielen Jahren ist bekannt, daß entzündliche Prozesse einen deutlich erhöhten Uptake von F-18-FDG in vivo aufweisen. In vitro konnte gezeigt werden, daß sowohl Granulozyten (Osman 1992), Lymphozyten, Makrophagen (Kubota 1992) und Granulationsgewebe bei der Anreicherung des Tracers beteiligt sind. Dies ist z.T. auf eine erhöhte Glykolyse der beteiligten Zellen zurückzuführen. Ob zusätzlich auch eine erhöhte Expression an Glukosetransportern in den Entzündungszellen vorliegt, ist noch unzureichend untersucht. Studien am Menschen fanden einen erhöhten F-18-FDG-Uptake z.B. bei der akuten und chronischen Pankreatitis (Shreve 1997), aber auch bei granulomatösen Entzündungen wie der Sarkoidose (Lewis 1993). Interessanterweise steigt der F-18-FDG-Uptake im Tierexperiment über die Zeit an (Yamada 1995), so daß sich insbesondere chronisch entzündliche Prozesse für die Darstellung mit diesem Radiopharmakon eignen dürften. Die FDG-PET wurde bislang erfolgreich bei der Diagnose chronischer Osteomyelitiden (Guhlmann 1998) und bei der Suche nach okkulten Infektionsherden (Sugawara 1998) eingesetzt. Über erste, sehr vielversprechende Ergebnisse der F-18-FDG-PET wurde vor kurzem bei akuten Osteomyelitiden berichtet (Lorenzen 1999).

1.3.1 F-18-FDG-PET

PET- Scanner besitzen eine hohe morphologische Auflösbarkeit, die den tomographischen Verfahren in der Radiologie nahe kommt. Verantwortlich hierfür sind kleine BGO (Bismut - Germanat) - Kristalle, die in leistungsfähigen PET- Scannern in mehreren Ringformationen gestaffelt sind und in Koinzidenz hochenergetische 511 keV Photonen mit einer 94% Ausbeute detektieren können. Eine Kollimierung (vergleichbar dem Strahlenraster im Röntgen) ist nicht notwendig, da das gesuchte Ergebnis geometrisch richtig durch die elektronische Koinzidenzschaltung erkannt

wird. Eine Quantifizierung der Ereignisse mittels PET ist problemlos möglich. PET-Scanner sind in der Anschaffung und Unterhalt jedoch sehr teuer, so daß ein solcher Aufwand nur in speziell hierfür eingerichteten Institutionen betrieben werden kann.

1.3.2. F-18-FDG-PCD: das PET des „kleinen Mannes“

Bei den Scannern, die eine PCD (Photon-Coincidenz-Detektion)-Szintigraphie ermöglichen, handelt es sich dagegen um ein "Hybrid PET / SPECT"-System. Dieses PCD-System beruht auf einer konventionellen SPECT (Single Photon Emission Computed Tomographie)-fähigen Mehrkopfkamera, welche mit herkömmlichen Natrium - Iodid Kristallen ausgerüstet ist. Die Kristallköpfe sind ebenfalls in Koinzidenz geschaltet. Auf eine Kollimierung kann verzichtet werden, die Ausbeute ist gegenüber einem PET-Scanner jedoch deutlich niedriger. Das PCD - System besitzt eine rechnerische Attenuationskorrektur, die von einer homogenen Schwächung ausgeht, quantitative Messungen jedoch nicht vollständig ermöglicht. Die Ortsdetektion erfolgt nach den Prinzipien einer Anger - Kamera.

Ein so aufgebauter PCD-Scanner beruht in den Grundzügen auf einer SPECT-fähigen Mehrkopf - Gamma (γ Strahlen = elektromagnetische Wellen bei ^{99m}Tc (metastabiles Technetium))-Kamera, die durch Umrüsten der elektronischen Rechneinheit ermöglicht, hochenergetische 511 keV Photonen zu detektieren. Somit kann diese Kamera mit relativ niedrigem finanziellen Aufwand umgerüstet werden. Dies erlaubt sowohl einen Einsatz in der gängigen Routine als auch die Verwendung hochenergetischer Strahler wie Fluor - 18 (F - 18).

Aus diesem Grund muß davon ausgegangen werden, daß das PCD-System in Zukunft eine deutlich weitere, teilweise flächendeckende Verbreitung, insbesondere in kleineren Institutionen und Praxen erfahren wird.

2. Ziele dieser Arbeit

Ziele dieser Arbeit, die Teil einer interdisziplinären Studie der Abteilung für Nuklearmedizin und der Abteilung für Orthopädie der Georg-August-Universität Göttingen bei Patienten mit Spondylitis darstellt, waren :

- Erlangen erster prospektiver Erkenntnisse über den möglichen Einsatz von F-18-2-Fluor-2'-Deoxyglucose (F-18-FDG) bei der Detektion entzündlicher Herde in der Wirbelsäule mit Hilfe einer Koinzidenzkamera.
- Vergleich dieser neuen Methode mit konventionellen Untersuchungsverfahren: 1.) Immunentzündungsszintigraphie, 2.) ⁶⁷Gallium-Zitrat-Szintigraphie, 3.) Skelettszintigraphie in Mehrphasen-Technik und 4.) Magnetresonanztomographie (MRT).
- Falls diese Strategie erfolgreich ist, wäre bei der zunehmenden Verbreitung von Koinzidenzkameras anders als bei PET bzw. MRT, mit einer breiten Anwendung der Methode zu rechnen. Es sollen Richtlinien erstellt werden, die es ermöglichen, die PCD-Technik gezielt bei der Frage nach Spondylitis einzusetzen und anwenderfreundlich zu etablieren.
- Überprüft werden soll, ob semiquantitative Messungen Rückschlüsse auf den Grad der Entzündung in der Wirbelsäule ermöglichen.
- Somit könnten vor allem die Patienten durch die FDG-PCD-Technik profitieren, bei denen die bisherig verfügbaren, diagnostischen Maßnahmen nicht durchführbar waren oder keine Klärung des Wirbelsäulenleidens erbringen konnten.

3. Patienten und Methoden

3.0. Prospektive Daten

3.1. Patienten

Seit Juni 1995 wird eine interdisziplinäre Studie der Abteilung Nuklearmedizin und der Abteilung Orthopädie an der Georg August Universität Göttingen betrieben. Mit verschiedenen Radiotracern wurden Patienten, die an einer Entzündung der Wirbelsäule im Sinne einer Spondylodiszitis oder Spondylitis litten, untersucht. Mehrere Patienten wurden anschließend einer operativen Sanierung zugeführt und intraoperativ gewonnene histologische Aufarbeitungen als Goldstandard für die nuklearmedizinischen und radiologischen Untersuchungen verwandt.

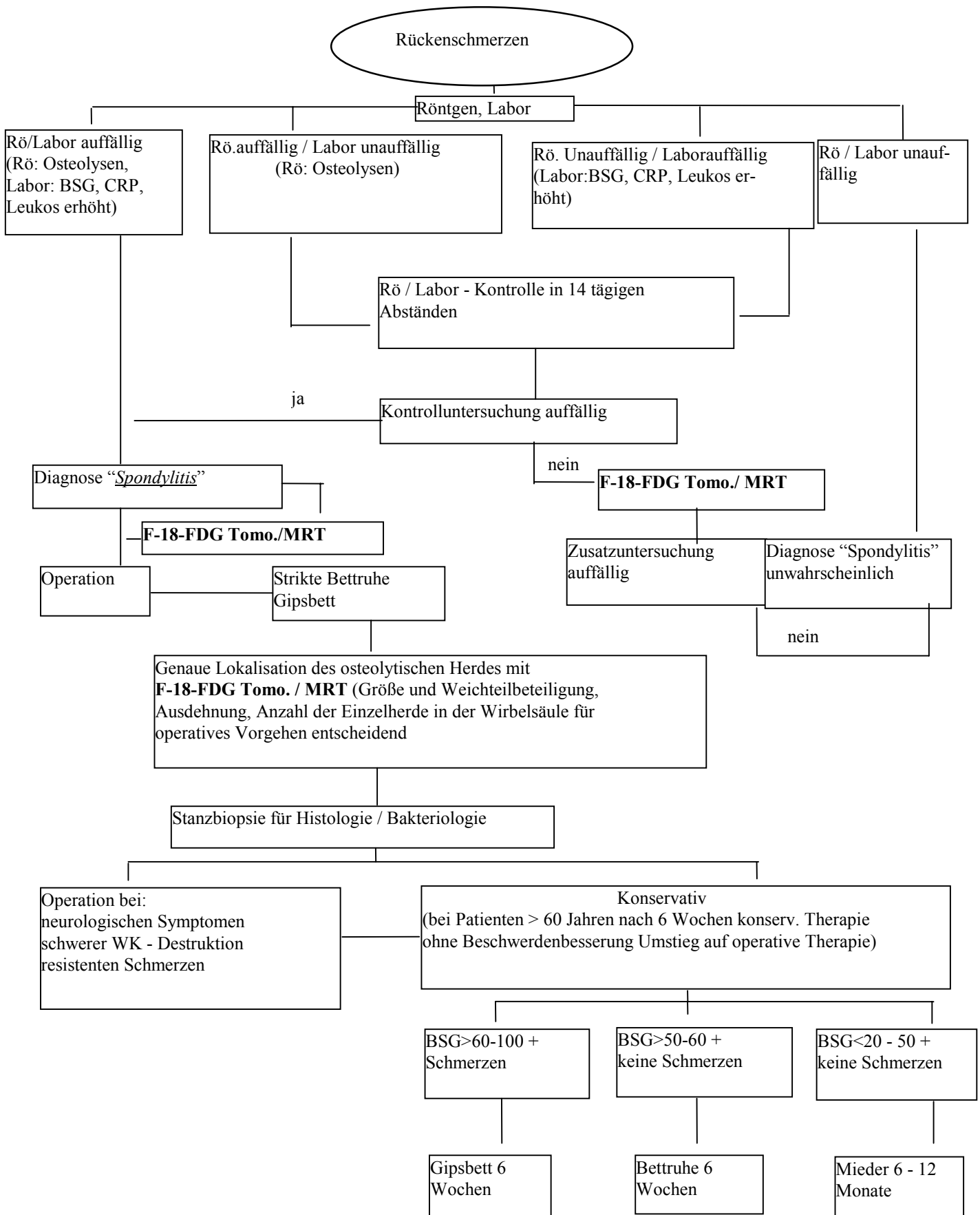
Die vorliegende Arbeit unterteilt sich in einen prospektiv durchgeführten Teil dieser Studie, sowie retrospektiv zum methodischen Vergleich ausgewertete Daten.

Für den prospektiven Teil der Studie wurden 20 Patienten (8 Männer, 12 Frauen, mittleres Alter 69 Jahre) im Zeitraum von 01. 1999 bis 05. 2000 untersucht .

3.1.1. Patientenauswahl

Insgesamt wurden 20 Patienten, nach vorheriger Aufklärung über das Ziel der Studie und nach Erhalt des schriftlichen Einverständnisses, in diese Studie aufgenommen. Die Diagnose der Spondylitis/-diszitis erfolgte aufgrund der klinischen Untersuchung, der Laborbefunde, der Röntgenbefunde und insbesondere der Magnetresonanztomographie, die die Nachweismethode mit der höchsten Sensitivität darstellte. Als zwingende Einschlusskriterien galten der klinische Verdacht auf Spondylitis mit Erhöhung von BSG, CRP im Serum. Nicht zwingend notwendig dagegen

waren eine Linksverschiebung im Differentialblutbild und erhöhte Temperaturen. Als Goldstandard wurde die Wirbelkörperstanze angesehen. Das nachfolgende diagnostische und therapeutische Flußdiagramm ermöglicht einen zusammenfassenden Überblick, wobei insbesondere auf das diagnostische Procedere und die sich hieraus ableitende Therapieplanung bzw. weitere therapeutische Betreuung der Patienten Wert gelegt wurde.



Legende zum Flußdiagramm: Diagnostische und therapeutische Strategie bei der Spondylitis und Spondylodisitis.

Ausgeschlossen waren Schwangere und stillende Frauen.

Zu diesem Thema wurde ein Antrag an das Ethik-Komitee des Fachbereichs Medizin Göttingen gestellt und bewilligt.

3.1.2. 2-Fluor-2'-Deoxyglucose (FDG) als entzündungsspezifisches Radiopharmakon bei Spondylitis bzw. Spondylodisitis

3.1.2.1. Allgemeines zum Glukosestoffwechsel

Glukose ist der zentrale Energieträger des menschlichen Stoffwechsels. Der Tagesbedarf eines Erwachsenen an Glukose beträgt ca. 180 g. Während alle Organe zur Energiegewinnung durch die Glykolyse befähigt sind, findet eine Glykogensynthese nur in der Leber und in geringerem Maß im Muskelgewebe statt. Während das Glykogen des Muskels lediglich für den Eigenbedarf ausreicht, dient das Glykogen der Leber zur Regulation des Blutzuckers.

Die Glukoneogenese (aus Laktat, freien Fettsäuren, Aminosäuren) findet nur in der Leber und in geringerem Ausmaß in der Niere statt. Die Regulation des Glukosestoffwechsels untersteht einer differenzierten hormonellen Kontrolle:

Insulin ist das einzige Hormon, das eine Blutzucker-Senkung hervorruft. Wichtigste Zielorgane sind die Leber (Steigerung der Glykogensynthese und Glykolyse), der Muskel (Steigerung der Glykogensynthese und Verbesserung der Glukoseaufnahme in die Muskelzelle) sowie das Fettgewebe (Verbesserung der Glukoseaufnahme in die Fettzellen).

Andere Hormone (Glukokorticoide, Glukagon, Katecholamine, SMS, SD-Hormone, STH) bewirken hingegen eine Erhöhung des Blutzuckers über verschiedene Mechanismen (Glykogenabbau, erhöhte Glukoneogenese,

Hemmung der Glukoseaufnahme, Hemmung der Insulinfreisetzung) (Gemsa 1997).

3.1.2.2. Pharmakokinetik von 2-Fluor-2'-Deoxyglucose (FDG)

2-Fluor-2'-Deoxyglucose (FDG) wird wie Glukose selbst über Glukosetransporter aktiv in Zellen aufgenommen. Der aktive intrazellulär gerichtete Transport von Glukose und FDG erfolgt über Natrium-/Glukosetransporter (SGLT1+2), die an der luminalen Seite von Epithelien der Niere und des Intestinaltraktes exprimiert werden. Eine erleichterte Diffusion wird über Glukosetransporter (Glut₁-Glut₇) bewirkt (Shepherd 1999).

Diese Proteincarrier der Zellmembran werden zell- bzw. gewebespezifisch exprimiert und werden zum Teil durch externe Stimuli reguliert. Glut₁ ist der am weitesten verbreitete Isotyp. Er ist hochaffin und findet sich in einer Vielzahl fetaler und adulter Gewebe und sichert ihre basale Glukoseversorgung. Eine besonders starke Expression findet im Hirn und in Erythrozyten statt. Der Transporter Glut₂ wird in der Leber, den β -Zellen des Pankreas und in Nieren- und Darmepithelien exprimiert. Glut₃ ist ebenfalls ein hochaffiner Transporter und wird in fast allen Säuger-Zellen insbesondere aber im Hirn, der Niere und in der Plazenta gefunden. Glut₄ wird ausschließlich im Muskel- und Fettgewebe exprimiert und Glut₅ ist ein hochaffiner Fruktose-Transporter. Glut₄ ist bei der Glukose Homöostase von überragender Wichtigkeit. Unter hyperinsulinämischen Bedingungen wird Glut₄ und Glut₅ im Herz und im Muskelgewebe bis zu 40-fach überexprimiert (Bell 1993, Shepherd 1999).

Nach intrazellulärer Aufnahme wird F-18-FDG über die Hexokinase zu 2'-Deoxyglucose-6-Phosphat (FDG-6-Phosphat) phosphoryliert. FDG-6-Phosphat ist aufgrund seiner vom Glukose 6-Phosphat unterschiedlichen Konformation ein schlechtes Substrat für die Enzyme der weiteren Glykolyse oder des Pentose-Phosphat-Shunts und wird nicht mehr weiter abgebaut.

Das Enzym, welches die Phosphorylierung von FDG-6-Phosphat rückgängig machen könnte, die G-6-Phosphatase, ist außer in den Hepatozyten in den meisten Zellen in so niedriger Konzentration vorhanden, daß dieser Schritt vernachlässigbar ist. FDG-6-Phosphat besitzt eine nur geringe Membranpermeabilität, so daß der Rücktransport dieses Metaboliten in das Plasma ebenfalls vernachlässigbar ist. Die Gewebeaufnahme von FDG-6-Phosphat ist somit proportional zur Glukoseutilisation (CMR_{glc}) in der PET. Das vorgestellte Modell entspricht dem ursprünglich von Sokoloff im Jahr 1977 formulierten 3- Kompartimentmodell (Sokoloff 1977):



Legende: FDG wird wie Glukose in das Gewebe aufgenommen und via Hexokinase phosphoryliert, verbleibt dann aber ohne weitere Umwandlung im Gewebe. Die Gewebeaufnahme ist proportional zur Glukoseutilisation (CMR_{glc}). K2 und K4 sind in diesem Modell vernachlässigbar klein.

Neuere Ansätze modifizierten die ursprünglichen Modelle von Sokoloff und berücksichtigen beispielsweise auch die geringe Dephosphorylierung des DG-6-Phosphat. Zur Berechnung von CMR_{glc} sind neben verlässlichen Kompartimentmodellen und kinetischen Annahmen auch Annahmen über die sogenannte Lumped Constant (LC) erforderlich, die das Verhältnis von FDG-Uptake zum Glukose-Uptake beschreibt. Die Diskussion, ob die LC unter pathophysiologischen Bedingungen als konstant angesehen werden darf, ist noch nicht abgeschlossen.

3.1.2.3. Physiologisches Aktivitätsverteilungsmuster

Nach intravenöser Applikation wird 2-Fluor-2'-Deoxyglucose rasch in glukosestoffwechselaktiven Organen und Geweben aufgenommen. 2-Fluor-2'-Deoxyglucose zeigt in der Niere nach glomerulärer Filtration eine im Vergleich zur Glukose relativ geringe Rückresorption, was zu einer raschen Clearance des Radiopharmakons aus dem intravasalen Kompartiment führt. Für die Bildgebung bedeutet dies ein günstiges Target/Background-Verhältnis (Gallagher 1978).

Eine hohe Anreicherung von FDG läßt sich in Organen mit einem physiologisch hohen Glukosestoffwechsel beobachten. Dementsprechend findet sich ein hoher Uptake vor allem im Hirn. Da der Herzmuskel physiologischerweise bevorzugt freie Fettsäuren und nicht Glukose verstoffwechselt um seinen Energiebedarf zu decken, ist im Myokard bei nüchternen und normoinsulinämischen Patienten nur ein geringer Uptake zu beobachten.

Der FDG-Uptake in der Skelettmuskulatur ist abhängig von der Aktivierung der entsprechenden Muskelgruppen zum Zeitpunkt der Applikation und dementsprechend äußerst variabel. Nieren und Blase stellen sich aufgrund des oben beschriebenen Ausscheidungsverhaltens von FDG regelmäßig dar. Ein mäßiger Uptake findet sich in der Leber, der Milz und im Gastrointestinum.

3.1.2.4. Glukosetransport und Stoffwechsel von Entzündungszellen

Entzündliche Prozesse zeigen einen deutlich erhöhten Uptake von F-18-FDG in vivo (Tahara 1989, Sasaki 1990, Gutowski 1992, Ichiya 1996). In vitro konnte gezeigt werden, daß sowohl Granulozyten (Osman 1992), Lymphozyten, Makrophagen (Kubota 1992) und Granulationsgewebe bei der Anreicherung des Tracers beteiligt sind. Die erhöhte Kapillarpermeabilität in

inflammatorischen Prozessen spielt, anders als bei der entzündungsbedingten Akkumulation von ^{67}Ga -Zitrat, kaum eine Rolle bei der FDG-Anreicherung in entzündlichem Gewebe (Sugawara 1999). Interessanterweise steigt der F-18-FDG-Uptake im Tierexperiment über die Zeit an (Yamada 1995), so daß sich insbesondere chronisch entzündliche Prozesse für die Darstellung mit diesem Radiopharmakon eignen.

Aktiviert Entzündungszellen weisen einen hohen Energieverbrauch auf, den sie vorwiegend über die Glykolyse aufrecht erhalten (Borregaard 1982). Aktiviert Leukozyten und Makrophagen benötigen Glukose als Substrat des Energiestoffwechsels sowohl bei der Chemotaxis als auch der Phagozytose.

Granulozyten sind während der Chemotaxis und Phagozytose auf externe Glukose angewiesen, während der Phagozytose verbrauchen sie aber u.a. auch ihr eigenes Glycogen zur Energiegewinnung (Borregaard 1982, Weisdorf 1982). Unter dem Einfluß chemotaktischer Peptide steigern Granulozyten ihre Glukosetransportrate deutlich (Okuno 1988). Tan et al. induzierten experimentell einen „respiratory burst“ bei Granulozyten in vitro (Tan 1998). Sie konnten in den aktivierten Zellen eine erhöhte Aufnahme von 2-DOG (2-Deoxyglukose) und einen 1.6-2.1-fachen Anstieg der Transporteraffinität nachweisen.

Der wichtigste Glukosetransporter aktivierter Makrophagen und Lymphozyten scheint Glut- $_1$ zu sein. Im peripheren Blut zirkulierende Lymphozyten exprimieren im nicht aktivierten Zustand vor allem Glut- $_2$ und Glut- $_3$, jedoch nicht Glut- $_1$. Werden sie mit Phytohämagglutinin (PHA) aktiviert, wird Glut- $_1$ überexprimiert und es kommt gleichzeitig zu einer Downregulation der Glut- $_3$ Isoform (Chakrabarti 1994). Physiologischerweise wird eine ähnliche Zellantwort durch IL-2 und IL-2R hervorgerufen (Chakrabarti 1994).

Die meisten Untersuchungen zur Expression von Glukosetransportern wurden mit murinen Makrophagen durchgeführt. Übereinstimmend konnte gezeigt werden, daß verschiedene Stimuli (GM-CSF, TNF- α , bakterielle Lipopolysacharide) eine Überexpression von Glut- $_1$ induzieren können

(Gamelli 1996, Everett 1996, Barghouti 1995). Während des "respiratory burst" von Makrophagen fanden Ahmed et al. hingegen eine erhöhte Transportrate von Glut-3 (Ahmed 1997).

3.1.2.5. F-18-FDG-PET bei der Abklärung von Entzündungen

Bislang liegen nur wenige Studien zu diesem Thema vor. Studien am Menschen fanden einen erhöhten F-18-FDG-Uptake z.B. bei der akuten und chronischen Pankreatitis (Shreve 1997), aber auch bei granulomatösen Entzündungen wie der Sarkoidose (Lewis 1993) und der Tuberkulose (Knopp 1994). Nicht nur bakterielle Entzündungen, sondern auch Mykosen und autoimmune Erkrankungen führen zu einem gesteigerten FDG-Uptake (Cook 1999).

Jones et al. konnten bei Patienten mit Pneumonien und Bronchiektasien, die sie sowohl mit F-18-FDG als auch mit In 111-Leukozyten untersuchten, belegen, daß eine Akkumulation emigrierter Leukozyten noch nicht gleichbedeutend mit einem erhöhten FDG-Uptake am Ort der Akkumulation ist. Während aktivierte Leukozyten in pneumonischen Infiltraten einen hohen FDG-Uptake zeigten, blieben Leukozyten in Bronchiektasien in der PET negativ (Jones 1997, Peters 1999).

Systematisch wurde die FDG-PET bislang erfolgreich bei der Diagnose chronischer Osteomyelitiden (Guhlmann 1998) und bei der Suche nach okkulten Infektionsherden (Sugawara 1998) eingesetzt.

3.2. Meßtechnische Ausstattung

Neben der seit langem etablierten planaren Szintigraphie, die mit einer kollimierten Großfeldkamera mit oder ohne Ganzkörperzusatz durchgeführt wird, stehen der Nuklearmedizin zwei unterschiedliche tomographische Techniken zur Untersuchung verschiedener physiologischer Abläufe zur Verfügung. Dies sind die SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) und die PET (Positron Emission Tomography). Bei der SPECT, bei der γ -Strahler verwendet werden, erfolgt die Ortsdetektion mittels einer oder mehrerer kollimierter, um den Patienten rotierender γ -Kameras. Bei der PET werden β^+ -Strahler eingesetzt. Die Ortsdetektion erfolgt durch die Emission zweier monoenergetischer Quanten, die sich in entgegengesetzter Richtung vom Ort der Entstehung entfernen und durch Koinzidenzmessung erkannt werden. Die Vorteile der PET im Vergleich zur SPECT bestehen in einem überlegenen Auflösungsvermögen (mit ca. 4-5 mm als unterer Auflösungsgrenze), der Möglichkeit einer Quantifizierung von Stoffwechselvorgängen sowie in einer besseren Sensitivität der Methode. Durch die hohen Anschaffungs- und Betriebskosten ist die PET bis heute mehr ein Instrument der Forschung als des nuklearmedizinischen Routinebetriebs geblieben. In den letzten Jahren wurden Koinzidenzkameras entwickelt, die Charakteristiken von PET- und SPECT-Systemen vereinen (Lewellen 1999). Ein solches System ist das in der nuklearmedizinischen Abteilung der Georg August Universität, Göttingen seit Ende 1998 verwendete PCD-System. Vorteilhaft an dieser Hybridkamera ist ein im Vergleich zur PET deutlich niedrigerer Anschaffungspreis und die Möglichkeit, das System auch für jede beliebige konventionelle Szintigraphie mit γ -Strahlern benutzen zu können. Diese Eigenschaften werden in absehbarer Zeit zu einer weiten Verbreitung von Koinzidenzkamera-Systemen außerhalb spezialisierter Zentren führen. Im Vergleich zum PET ist das untere geometrische Auflösungsvermögen dieses Systems mit ca. 1-1.5 cm allerdings deutlich geringer. Erste Ergebnisse, die mit dem PCD-System bei onkologischen Patienten gewonnen wurden, deuten auf eine

durchaus mit der PET vergleichbare klinische Relevanz der Methode hin (Bähre 1998). In der jetzt hier vorliegenden Studie soll untersucht werden, ob es mit dem PCD-System und F-18-2-Fluor-2'-Deoxyglucose (F-18-FDG) analog zur PET gelingt, entzündliche Prozesse bei Patienten mit Spondylitis bzw. Spondylodiszitis darstellen zu können. Gleichzeitig soll in einem intraindividuellen Vergleich evaluiert werden, ob die Methode im Vergleich zur MRT einen Zugewinn an Sensitivität erbringt.

3.3. Magnet Resonanz Tomographie (MRT): Der bildgebende Goldstandard zur Spondylitis-Diagnose

Bei der Magnet Resonanz Tomographie (MRT) handelt es sich um eine morphologisch hochauflösende Untersuchungsmethode, die unter Berücksichtigung unterschiedlicher Ansprechverhalten verschiedener Spinechosequenzen Rückschlüsse sowohl auf die Genese einer Erkrankung als auch auf seine metabolische Aktivität zuläßt. Das MRT-Erscheinungsbild der floriden vertebra-gen Osteomyelitis mit Beteiligung der Bandscheibe hat folgende Charakteristika:

T1-gewichtetes Bild: Konfluierende Signalminderung von mindestens 2 Wirbelkörpern, die kaum voneinander getrennt werden können, und des dazugehörigen Intervertebralraums.

T2-gewichtetes Bild (SE, Gradientenecho): Deutliche Signalerhöhung der Bandscheibe und der Wirbelkörper, speziell im Bereich der Deck- und Bodenplatte. Bei paravertebraler Ausbreitung des entzündlichen Prozesses erkennt man nicht selten einen subligamentären Abszeßstreifen mit erhöhtem Signal, der das Längsband bogig abdrängt (Modic 1985).

Im Rahmen der Verlaufskontrolle nimmt die Hypointensität im T1-gewichteten Bild deutlich ab. Auch im T2-gewichteten Bild verblaßt das entzündliche Segment. Übrig bleiben zumeist verschmälerte und unregelmäßig konturierte Bandscheiben, sklerosierte Abschlußplatten und erniedrigte, manchmal verblockte Wirbelkörper. Die Fettmarkzunahme und das Verschwinden des Ödems ist unter antibiotischer Therapie innerhalb von 3-6 Monaten zu beobachten (Kramer 1989).

Neoplasien, speziell Metastasen, sind mittels MRT von der Spondylitis bzw. Spondylodiszitis durch die fehlende Beteiligung der Bandscheibe zu unterscheiden.

3.4. Retrospektive Daten

Für den retrospektiven Datenvergleich wurden Ergebnisse aus zwei weiteren Teilen der interdisziplinären Studie zum Vergleich herangezogen. Untersucht wurden Patienten mit Spondylitis bzw. Spondylodiszitis. Als Goldstandard wurde intraoperativ eine Knochenbiopsie zur histologischen Aufarbeitung durchgeführt.

3.4.1. Immunentzündungsszintigraphie mit BW 250 /183

3.4.1.1 Patientenauswahl

Insgesamt ausgewertet wurden retrospektiv 40 Patienten (20 Männer, 20 Frauen, mittleres Alter 56 Jahre), die zwischen 1989 und 1995 einer Immunentzündungsszintigraphie mit dem monoklonalen Mausantikörper BW 250/183 (damals Behring-Werke, Marburg, Deutschland) zugeführt wurden. Bei allen Patienten wurden Aufnahmen sowohl nach 4 h p.i. (post injectionem) als auch nach 24 h p.i. durchgeführt. Mit einer semiquantitativen Messung in ROI-Technik (Region Of Interest) wurde das kinetische Verhalten des monoklonalen Antikörpers im Entzündungsherd gemessen. Untersucht

werden sollte, ob eine Änderung des Speicherverhaltens über den Zeitraum eine Aussage über die Art der Erkrankung sowie den Grad der Entzündung zulässt (Gratz 1997).

3.4.1.2. BW 250/ 183 als entzündungsspezifischer monoklonaler Antikörper bei Spondylitis bzw. Spondylodisitis

3.4.1.3. Allgemeines zum monoklonalen Mausantikörper BW 250/183 bzw. antigranulozyten Antikörper (AG-Ak)

Der murine antigranulozytäre Antikörper wird vom Hersteller als Zweikomponentensystem zur Markierung mit 99-mTc bereitgestellt. Die Komponente 1 (5 mg Trockensubstanz) enthält 1 mg des monoklonalen Antikörpers. Die Komponente 2 (3 mg Trockensubstanz) setzt sich aus 2,7 mg 1,1,1,3 Propantetraphosphorsäure, Tetranatriumsalz-2-Hydrat sowie 0,12 mg Zinn(II)-Chlorid-Hydrat zusammen.

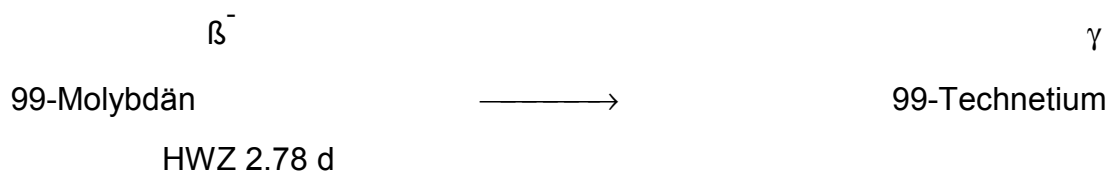
Den Angaben des Herstellers entsprechend (Produktinformation Scintimmun-Granulozyt[®]-Tc-99m, Behringwerke AG, Marburg, Deutschland) wird zur Trockensubstanz der Komponente 2 noch 5 ml physiologische Kochsalzlösung gegeben und 1 ml dieser Lösung der Komponente 1 des Markierungsbestecks zugesetzt. Nachdem sich die Trockensubstanz vollständig gelöst hat, erfolgt die Zugabe von 2-5 ml eines 99-mTc Generatoreluats mit einer Aktivität von 555 MBq. Nach vorsichtigem Schwenken und zehnminütiger Inkubation bei Raumtemperatur steht das Radiopharmakon, der mit 99-mTc markierte AG-Ak (antigranulozyten Antikörper), zur intravenösen Applikation zur Verfügung.

Abweichend von dem obigen Verfahren werden im radiochemischen Labor der nuklearmedizinischen Abteilung der Universität Göttingen 2-3 fach höhere Aktivitäten an 99-mTc eingesetzt und so aus einem Markierungsbesteck zwei bis drei applikationsbereite Teilmengen des markierten Radiopharmakons gewonnen, wobei die Substanzmenge des

monoklonalen Antikörpers bei mindestens 330 µg und maximal bei 500 µg liegt.

3.4.1.5. Radionuklid (99-mTc)

Das Radionuklid 99-mTc entsteht bei der Umwandlung von 99-Molybdän (99Mo) nach folgendem Zerfallsschema:



Bei einem Teil der Kerne erfolgt dieser Übergang direkt. Bei 86% der Kerne entsteht aber ein metastabiles Zwischenprodukt, das 99-mTc. Dies bedeutet, daß die Kerne nach Abgabe eines Elektrons (β^- Zerfall) über eine bestimmte Zeit in einem angeregten Kernzustand verbleiben. Unter Emission von Kernstrahlung (Gammastrahlung) gehen diese metastabilen Technetiumkerne mit einer Halbwertszeit (HWZ) von 6,1 Stunden in das 99-Technetium über. 99-Technetium selbst ist ein Betastrahler mit einer HWZ von $2.1 \cdot 10^5$ Jahren und zerfällt zum stabilen 99-Ruthenium (99-Ru). Aufgrund der langen HWZ von 99-Tc kann dieses, was die Strahlenbelastung des Patienten angeht, als quasi stabil angesehen werden.

Zur Gewinnung des 99-mTc dient ein Radionuklid-Generator. Im Generator liegt 99-Mo an Aluminiumoxyd gebunden in einer Chromatographiesäule vor, wodurch seine Wanderung mit einem wäßrigen Elutionsmittel verhindert wird. Das bei der radioaktiven Umwandlung entstehende 99-mTc liegt in der Generatorsäule als ungebundenes Pertechnetat (TcO_4^-) vor. Es läßt sich mit einer wäßrigen Lösung (physiologische Natriumchloridlösung) aus der Säule eluieren.

Die Vorteile des 99-mTc gegenüber anderen Radionukliden liegen in der

kurzen HWZ, der monoenergetischen, szintigraphisch nutzbaren Gammastrahlung von 140 keV, dem Fehlen einer primären Korpuskularstrahlung und der arbeitstäglichen Verfügbarkeit in jeder nuklearmedizinischen Abteilung.

Die physikalischen Eigenschaften des ^{99m}Tc ermöglichen es, Szintigramme mit guter Bildqualität und geringer Strahlenexposition des Patienten anzufertigen (Hermann 1989).

3.4.1.6. Funktionelle Eigenschaften des antigranulozyten Antikörpers

3.4.1.6.1. Integrität der markierten Granulozyten

Prinzipiell können murine monoklonale Antikörper, die mit Granulozyten reagieren, zur Beeinträchtigung spezieller granulozytärer Funktionen führen. Darüber hinaus ist es möglich, daß markierte Blutzellen rasch im retikuloendothelialen System inaktiviert werden (Becker 1990).

Hierzu existieren für den AG-Ak BW 250/183 mehrere aussagekräftige Studien. Nach Applikation des Antikörpers wurde über keine Blutbildveränderungen berichtet (Joseph 1988).

In vitro wurde nachgewiesen (Schorlemmer 1989), daß spezifische granulozytäre Funktionen wie die Phagozytose und Abtötung von Mikroorganismen, die Pinozytose von kolloidalem Gold sowie die Produktion lysosomaler Enzyme durch die Markierung mit dem AG-Ak BW 250/183 nicht beeinflußt wird.

In üblicher Dosierung des Antikörpers (bis zu 1mg Substanzmenge) ist keine Beeinträchtigung der Adhärenz des Granulozyten am Endothel und seiner Fähigkeit, auf chemotaktische Reize zu reagieren, zu erwarten (Thakur 1990).

3.4.1.6.2 Kinetik der markierten Granulozyten

Nach intravenöser Applikation des AG-Ak BW 250/183 kommt es zu einer raschen Clearance aus dem Blutkompartiment. Hierbei findet sich ein

biexponentieller Verlauf mit einer HWZ von 0,7 und 9 Stunden.

Die Zeitaktivitätskurven über Lungen, Herz und Leber zeigen eine Perfusionscharakteristik. Nach Applikation des AG-Ak kommt es zu einem raschen Anstieg der Aktivität über diesen Organen bis zu einem Perfusionsmaximum und dann zu einem ebenso raschen Abfall (Becker 1989).

Hingegen steigen die Zeitaktivitätskurven über Milz und Knochenmark nach Ende der Injektion kontinuierlich an, was auf einen spezifischen Anreicherungsmechanismus in diesen Organen hinweist. Hierbei ist die Anreicherung im Knochenmark auf eine Bindung an Granulozyten und ihre Vorstufen zurückzuführen. Der Aktivitätsanstieg über der Milz verweist hingegen auf die Fähigkeit dieses Organs, als Teil des retikuloendothelialen Systems eine unspezifische Akkumulation des Antikörpers zu bewirken. Es wäre aber auch möglich, daß diese Akkumulation Ausdruck eines "homing" von Granulozyten ist, wie man es auch von Lymphozyten her kennt. Dieses Phänomen wäre dann am ehesten rezeptorvermittelt zu erklären (Becker 1990).

Im Knochenmark binden ca. 55% des Antikörpers mit hoher Affinität an Promyelozyten, Myelozyten, Metamyelozyten und reife Granulozyten. 15% des Antikörpers verbleiben in der Leber und ca. 8% in der Milz.

Die restlichen Antikörper im Blutpool sind in etwa zur Hälfte an zirkulierende Granulozyten gebunden und zur Hälfte als freie Antikörper in der Zirkulation nachweisbar (Becker 1992).

Von den weißen Blutzellen im Funktionspool des peripheren Blutes werden ca. 90% der Granulozyten markiert; weniger als 5% der zellgebundenen Aktivität stammt von Lymphozyten oder Monozyten (Becker 1990).

3.4.1.6.3 . Anreicherungsmechanismen

Die szintigraphische Darstellung eines granulozytär entzündlichen Prozesses mit dem AG-Ak BW 250/183 kann durch mehrere Mechanismen erklärt werden (Becker 1994).

Zum Zeitpunkt der Untersuchung sind annähernd 90% der Granulozyten markiert. Indem sie durch chemotaktische Reize geleitet werden, gelangen sie nach Adhäsion an das Endothel; durch die Interzellularspalten desselben in den perivaskulären Raum, wo sie sich am Ort der Entzündung anreichern.

Wie bereits besprochen, befinden sich ca. 10% des applizierten AG-Ak in freier Form im Intravasalraum. Diese freien Immunglobuline können nun, wie andere Immunglobuline auch, passiv zum Entzündungsherd diffundieren. Diese unspezifische Exsudation ist Ausdruck der Permeabilitätssteigerung als charakteristische Reaktion der kapillären Endstrombahn auf entzündliche Reize.

Der letztgenannte Mechanismus ist für einen Teil der "falsch positiven" Anreicherungen im Szintigramm verantwortlich, was bedeutet, daß auch andere Prozesse als floride Entzündungen zu einer Exsudation und extravasalen Akkumulation des AG-Ak beitragen können.

Gleichzeitig erklärt die unspezifische Exsudation des Tracers aber auch, warum sich eine intensivere Anreicherung in Entzündungsherden im intraindividuellen Vergleich mit In-111 in vitro markierten Leukozyten nachweisen läßt (Laue-Savic 1989).

3.4.1.6.4. HAMA Bildung nach Applikation des AG-Ak

Durch Gabe von murinen monoklonalen Antikörpern kann es zur Bildung von HAMAs (Humane-Antimaus-Antikörper) kommen. Bei erneuter Applikation des AG-Ak BW 250/183 entstehen dann Immunkomplexe, die im retikuloendothelialen System (RES), vor allem in der Leber, gespeichert werden (Becker 1990). Dadurch wird eine Wiederholung der szintigraphischen Untersuchung unmöglich.

Dabei hängt die Induktion von HAMAs direkt von der Menge des applizierten AG-Ak ab. Bei Gabe von 100-400 µg AG-Ak fanden sich bei 10-20% der Patienten HAMAs vom IgG-Subtyp mit blockierenden Eigenschaften, die mit den AG-Ak BW 250/183 markierten Granulozyten reagieren konnten (Joseph

1988). Weitere HAMA-Subtypen (IgG, IgM) mit einer Häufigkeit von 20-30% ließen sich ebenfalls nachweisen, besaßen aber kein blockierendes Potential.

Werden niedrige Mengen des AG-Ak BW 250/183 appliziert, ist die Wahrscheinlichkeit einer HAMA-Entwicklung gering. Seybold et al. 1993 berichteten, daß bei einer Applikation von 125 µg blockierende Antikörper bei lediglich 4,8% der Patienten gefunden werden konnten.

3.5.1. ⁶⁷Gallium-Zitrat Szintigraphie

3.5.1.1. Patientenauswahl

Bei diesem retrospektiven Teil der Arbeit wurden 30 Patienten mit Spondylitis einer Szintigraphie mit ⁶⁷Gallium-Zitrat, sowohl in planarer als auch in SPECT-Technik zugeführt. Da die Abbildungseigenschaften von ⁶⁷Gallium-Zitrat keine exakte morphologische Zuordnung zu einzelnen Wirbelkörpern zuließen, sondern Wirbelkörper auf Grund ihrer räumlichen Nähe zu den benachbarten Wirbelkörpern wie Blockbildungen imponierten, wurde bei jedem dieser Patienten zusätzlich ein Knochenszintigramm (^{99m}Tc-MDP (Methylen Di Phosphonat)), ebenfalls in planarer sowie SPECT-Technik, durchgeführt. Die ursprünglich, ebenfalls als prospektiv zwischen 05/1995 und 05/1998 durchgeführte Studie an 30 Patienten (22 Frauen, 8 Männer, mittleres Alter 62 Jahre) hatte zum Ziel, einen methodischen Vergleich zwischen der Kombination beider genannter nuklearmedizinischen Untersuchungstechniken und dem MRT als Goldstandard durchzuführen (Gratz 2000).

3.5.1.2. Allgemeines zum Eisenstoffwechsel

⁶⁷Gallium-Zitrat (Ga-67-Zitrat) zeigt in seiner Biokinetik große Ähnlichkeiten mit dem Stoffwechsel von Eisen (Fe) und besitzt Affinität zu wichtigen

eisenbindenden Proteinen wie Transferrin, Ferritin und Lactoferrin (Hoffer 1980).

Im Organismus ist Eisen vor allem an Hämoglobin (ca. 70% des Eisenpools) und Myoglobin (ca. 10% des Eisenpools) gebunden. Ferritin stellt das wichtigste eisenbindende Speicherprotein des Menschen dar und findet sich intrazellulär vor allem im RES (Leber, Milz, Knochenmark). Der an Ferritin und an Hämosiderin gebundene Eisenanteil des Menschen beträgt ca. 20%. Hingegen werden nur marginale Eisenmengen (ca. 0,1% des Eisenpools) an Transferrin, das Transportprotein des Eisens im Intravasalraum, gebunden.

Gewebe mit einer hohen Proliferationsrate wie entzündliche Infiltrate benötigen für ihre DNA-Synthese sowohl große Mengen an Eisen als auch Transferrin, was die bevorzugte Anreicherung von Fe respektive Ga in solchen Prozessen erklärt (Rudland 1977).

3.5.1.3. ⁶⁷Gallium-Zitrat

⁶⁷Gallium-Zitrat ist ein amphoterer Element der Ordnungszahl 31. Es gehört wie Indium und Aluminium zu den Elementen der Gruppe III des periodischen Systems. ⁶⁷Gallium wird trägerfrei durch Protonenbeschuss eines Zink-Targets im Zyklotron produziert. Es zerfällt mit einer physikalischen Halbwertszeit (HWZ phys) von 78 Stunden durch Elektroneneinfang in stabiles Zink (Zn-67). Beim Übergang aus seinem angeregten Kernzustand in den Grundzustand emittiert Zn-67 γ -Energien von 93 (Ausbeute: 41%), 185 (Ausbeute: 23%), 296 (Ausbeute: 18%), und 394 (Ausbeute: 4%) keV. Das Zyklotronprodukt ⁶⁷Gallium-Chlorid hat einen pH-Wert von 2. Zur Anwendung am Menschen wird es in Zitratform gebraucht.

3.5.1.4. Pharmakokinetik von $^{67}\text{Gallium}$ -Zitrat

Nach intravenöser Applikation bindet der Tracer zum größten Teil an Serumtransferrin. Diese Bindung ist von mehreren Variablen abhängig. Eisen konkurriert mit $^{67}\text{Gallium}$ um die Transferrinbindungsstellen, so daß ein Eisenmangel zu einer vermehrten Bindung des $^{67}\text{Gallium}$ an das Transportprotein führt. Bei Eisenüberladung des Organismus hingegen ist die Transferrinbindung des $^{67}\text{Gallium}$ erniedrigt und es resultiert eine vermehrte renale Exkretion und ein erhöhter Uptake des Radiopharmakons an die Knochenmatrix.

Physiologischerweise werden 10-25% des Tracers innerhalb der ersten 24 Stunden nach Applikation über die Nieren ausgeschieden. Danach ist eine Ausscheidung vorwiegend über das Kolon zu beobachten (Hoffer 1980). Die biologische Halbwertszeit von $^{67}\text{Gallium}$ -Zitrat ist mit 25 Tagen sehr lang. Nach 7 Tagen sind noch 65% der applizierten Aktivität im Ganzkörper retiniert.

3.5.1.5. Physiologisches Aktivitätsverteilungsmuster

Nach 48 Stunden findet man 24% der applizierten $^{67}\text{Gallium}$ -Aktivität im Skelett, 5% in der Leber, 1% in der Milz und 2% in den Nieren wieder. Im Gewebe bindet $^{67}\text{Gallium}$ neben Transferrin auch an Ferritin und Lactoferrin, wobei das letztere Protein eine höhere Bindungsaffinität zum $^{67}\text{Gallium}$ aufweist als das Transferrin selbst (Hoffer 1980). Hohe Lactoferrinkonzentrationen im RES (Leber, Milz, Knochenmark), im Darm und in Drüsengewebe (Speichel und Tränendrüsen sowie in der Mamma) erklären zum Teil die bevorzugte $^{67}\text{Gallium}$ anreicherung in diesen Organen (Hoffer 1980).

3.5.1.6. Anreicherung von ^{67}Ga -Zitrat in entzündlichen Prozessen

^{67}Ga -Zitrat wurde 1971 erstmals zur Darstellung entzündlicher als auch tumoröser Läsionen beschrieben (Lavender 1971). Die Anreicherung des Tracers in malignen und inflammatorischen Prozessen zeigt große Ähnlichkeiten und wird im Folgenden kurz beschrieben.

Aufgrund einer erhöhten Kapillarpermeabilität und eines verminderten lymphatischen Abstroms kommt es zunächst zur unspezifischen Exsudation des ^{67}Ga -Transferrin-Komplexes in das neovaskularisierte Tumorgewebe (Tzen 1980). Ein wichtiger Anreicherungsmechanismus in Tumorzellen stellt dabei neben einer passiven Diffusion die Bindung von ^{67}Ga an Transferrinrezeptoren dar, die an der Oberfläche von malignen Zellen exprimiert werden. Chan et al. konnten nach Applikation eines gegen diese Rezeptoren gerichteten monoklonalen Antikörper bei athymischen, tumortragenden Mäusen eine Reduktion des Uptakes im Implantat-Tumor um bis 75% nach 24 Stunden beobachten (Chan 1987). Der ^{67}Ga -Transferrin-Komplex wird anschließend von der Tumorzelle lysosomal inkorporiert. Anschließend wird das ^{67}Ga an intrazelluläres Ferritin gebunden (Ito 1971).

Interstitiell kommt es zusätzlich zu einer Dissoziation des ^{67}Ga vom Transferrin und zur konsekutiven Bindung des Radiopharmakons an Lactoferrin, das in Tumorgewebe in höherer Konzentration vorliegt (Hoffer 1979).

Auch bei inflammatorischen Prozessen scheint der erste Schritt in der Anreicherung des Tracers eine durch die erhöhte Kapillarpermeabilität hervorgerufene Exsudation des ^{67}Ga -Transferrin-Komplexes zu sein (Tzen 1980, Hoffer 1980). Eine in-vivo-Markierung von Granulozyten dürfte bei der Anreicherung des Radiopharmakons in entzündeten Geweben eine eher geringe Rolle spielen, während Makrophagen eine vergleichsweise hohe ^{67}Ga -Anreicherung zeigen (Swartzendruber 1973). Man nimmt an, daß ^{67}Ga intrazellulär an Lactoferrin gebunden wird.

Eine wesentliche Rolle bei der ^{67}Ga Anreicherung in Entzündungen kommt offensichtlich dem interstitiellen Lactoferrin, das von aktivierten Leukozyten sezerniert wird, zu (Tzen 1980, Hoffer 1980, Becker 1995). Schließlich wird ^{67}Ga in Mikroorganismen in Form von Siderophoren aufgenommen. Dies sind Chelatbildner, die eine hohe Bindungsaffinität sowohl zum Eisen als auch zum ^{67}Ga aufweisen. Ihre Bindungsaffinität zum ^{67}Ga und zum Eisen ist etwa gleich hoch (Emery 1980). Nach Bindung von ^{67}Ga an Siderophoren kommt es zu einer raschen Inkorporation des Komplexes in den Mikroorganismus.

3.5.1.7. ^{67}Ga -Zitrat bei der Abklärung von Spondylitis

Der szintigraphische Nachweis entzündlicher Prozesse mit ^{67}Ga -Zitrat erwies sich in früheren Studien bei Patienten mit Spondylitis (Palestro 1997) als ausreichend. Im Unterschied zur Szintigraphie mit markierten Granulozyten, die lediglich akute Entzündungen insbesondere peripherer Knochen positiv darstellen können, werden mit ^{67}Ga -Zitrat auch chronisch entzündliche, autoimmun bedingte und granulomatöse Prozesse visualisiert. Vor dem Hintergrund einer hohen Prävalenz chronischer Entzündungen bei Patienten mit Spondylitis ist daher bislang ^{67}Ga -Zitrat als das nuklearmedizinische Radiopharmakon der Wahl bei Abklärung einer Spondylitis zu betrachten. Die Methode gewinnt zusätzlich an Attraktivität, wenn man bedenkt, daß die oben erwähnten Studien in planarer und nicht wie heute üblich in SPECT (Single-Photon-Emissions-Computertomographie)-Technik durchgeführt wurden. Gerade bei der Darstellung kleiner Aktivitätsakkumulationen kann durch die SPECT eine überlagerungsfreie Darstellung radioaktiver Bereiche, die in einem planaren Szintigramm nicht erkannt werden können, erreicht werden und somit die Sensitivität der ^{67}Ga Szintigraphie weiter verbessern.

Auf Grund der wie oben beschriebenen schlechten Abbildungseigenschaften von ^{67}Ga -Zitrat wurde bei allen Patienten, die ^{67}Ga -szintigraphisch

untersucht wurden, zusätzlich eine ^{99m}Tc -MDP (Methylen Di Phosphonat) Szintigraphie durchgeführt.

3.6. Das Skelettszintigramm

Insbesondere die Wirbelsäule ist in der Aufgabe als Stützorgan des Körpers einer andauernden Beanspruchung ausgesetzt, was sich durch einen kontinuierlichen Umbau und intensiven Knochenstoffwechsel zu erkennen gibt. Das knöcherne Skelett unterliegt einer kontinuierlichen Symbiose aus der Osteoklastentätigkeit zum Abbau von Knochen und von Osteoblasten zum gleichzeitigen Knochenaufbau. Dies erfolgt durch eine Zytokin-Steuerung. Dabei regulieren Interleukin I (Transforming Growth Hormone), Interleukin VI, TNF, das Parathormon und die Prostaglandine die Wachstums- und Zelldifferenzierung sowie die Homöostase der Knochenzellen (Gemsä 1997). Frühe Veränderungen im Skelettsystem können selbst unter Zuhilfenahme von Computertomographie (CT) und Kernspintomographie (MRT) in vielen Fällen nicht ausreichend erkannt werden. Das konventionelle Röntgen zeigt erst bei einer Kalksalzminderung von 30 - 50% (Fogelman 1992) und z.B. einer osteolytischen Tumorgroße von über 1.5 cm Hinweise auf tumorösen oder entzündlichen Knochenschwund. Zudem eignen sich diese Verfahren wegen höherer Strahlenbelastung der Computertomographie (CT) und den hohen Kosten der Magnetresonanztomographie (MRT) nicht als Suchverfahren zur Detektion knöcherner Skelettveränderungen. Studien, die verschiedene Untersuchungsmethoden verglichen haben, haben gezeigt, daß die rein funktionell orientierte Skelettszintigraphie bis zu 6 - 18 Monate vor dem konventionellen Röntgen Veränderungen des Knochenstoffwechsels bei metastatischem Knochenbefall anzeigt (Ryan 1994). Die Skelettszintigraphie ist deshalb in der täglichen Routine eine wichtige Säule in der Skelettdiagnostik, da eine funktionsorientierte Beurteilung schnell, kostengünstig, übersichtlich und für den Patienten mit vergleichbar niedriger Strahlenexposition durchgeführt wird. Die Skelettszintigraphie versteht sich

auf Grund ihrer eingeschränkten Spezifität als Suchverfahren zur Frühdiagnostik. Nur eine adäquate Frühdiagnostik ermöglicht eine richtige Frühtherapie. Die morphologische Beurteilung zur Artdiagnose wird bewußt den geeigneteren Verfahren wie CT und MRT überlassen, auch wenn manche spezifische Erkenntnisse durch nuklearmedizinische Zusatzuntersuchungen erhalten werden können. Aus diesem Grund bleibt die Skelettszintigraphie weiterhin eine Schwerpunktuntersuchung in der Nuklearmedizin.

3.6.1. Prinzip der Untersuchungstechnik

Der Einbau des Radiopharmakons ^{99m}Tc -MDP findet als Phosphatanalogon über Chemisorption statt. Funktionstüchtige Osteoblasten transportieren das Phosphatanalogon auf die Oberfläche der Knochenmatrix und werden stoffwechselanalog metabolisiert. Ein spezieller Aufnahmemodus der Skelettszintigraphie stellt die Drei - Phasen - Technik dar. Diese Technik besteht aus einer initialen radionuklidangiographischen Komponente zur Beurteilung der arteriellen und 10 min. später zur venösen Blutversorgung des zu untersuchenden Areals. Auf Grund der Blutversorgung können Rückschlüsse auf die Art der Erkrankung gezogen werden. Die Spätaufnahmen der Mineralisationsphase erfolgen 2-3 Std. post injectionem (p.i.).

Diese werden in planarer Sicht zur übersichtlichen Erfassung des Ganzkörpers oder mittels Single-Photone-Emissionscomputertomographie (SPECT-Technik) als Schnittbildtechnik durchgeführt. Letzteres erbringt einen Zuwachs an Detailgenauigkeit von über 30% (Rösler 1993). Die SPECT - Technik ermöglicht überlagerungsfrei in axialer, coronaler und sagittaler Schnittführung eine Untersuchung vieler Knochenareale ohne zusätzliche Strahlenexposition für den Patienten. Dagegen wird der CT - Untersucher aus ökonomischen und strahlenhygienischen Überlegungen

heraus immer bemüht sein, nur relativ dünne Schnitte des Körpers darzustellen. Auf das Screening größerer Abschnitte wird deshalb oft komplett verzichtet. Ist skelettszintigraphisch ein Focus detektiert, kann dieser gezielt mit Spiral-CT in Dünnschichttechnik oder mittels MRT pathologisch / anatomisch charakterisiert werden.

Abschließend soll im folgenden noch ein kurzer Überblick über das Erstellen der Daten sowie über Ihre Rekonstruktion, insbesondere im Hinblick auf SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) gegeben werden.

3.7. SPECT Akquisition und Rekonstruktion

3.7.1. Akquisition

Zur SPECT-Akquisition werden Rohdaten über mehrere (2-3), kreisförmig oder ellipsoid um den Patienten rotierende Gammakameraköpfe aufgenommen. Wie allgemein üblich werden Vollrotationen um einen Winkel von 360° durchgeführt, da diese Aufnahmen auf Grund einer hohen Homogenität die Möglichkeit falsch positiver / negativer Befunde minimieren. Zur Minimierung von Streuquanten wird bei der Datenakquisition ein LEHR (Low Energy High Resolution)-Kollimator verwandt, die Aufnahme Matrix beträgt üblicherweise 128×128 Pixel, die Aufnahmedauer ist über eine Zeitvorgabe von 30 Sek. pro Projektionsbild vorgegeben. Es werden 6° Winkelschritte gewählt und das ergibt bei einer Zweikopfkamera 30 Aufnahmepositionen und bei einer Dreikopfkamera 20 Aufnahmepositionen.

3.7.2. Rekonstruktion und Bearbeitung der SPECT-Rohdaten

Grundsätzlich wird bei der tomographischen Rekonstruktion eine dreidimensionale Objektschicht durch ein zweidimensionales Bild

(Tomogramm) dargestellt. Die Objektverteilung in einer Objektschicht ist dabei zunächst unbekannt. Nur die gemessenen Projektionen unter einer begrenzten Anzahl von Winkeln sind bekannt (Jordan 1994). Daraus folgt, daß kleine Fehler der gemessenen Projektionen große Fehler in der Berechnung der Objektverteilung bedingen. Man darf nicht davon ausgehen, daß die Strahlensumme linear abhängig von der Aktivitätskonzentration entlang eines Meßstrahls ist. Vielmehr werden Röntgen- und Gammaquanten auf dem Weg zum Detektor absorbiert (Photoeffekt), gestreut (Comptoneffekt) und auf Grund der Statistik des radioaktiven Zerfalls ist mit einem ausgeprägten Hintergrundrauschen zu rechnen.

Grundsätzlich haben sich zwei Verfahren der Rekonstruktion in der Klinischen Routine etabliert: die gefilterte Rückprojektion und das iterative Verfahren. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden wir beide Methoden beschreiben, wobei bei der Auswertung der hier vorzustellenden eigenen Daten dem iterativen Verfahren der Vorzug gegeben wird.

3.7.3. Gefilterte Rückprojektion (FBP=filtered backprojection)

Um eine Rückprojektion als zweidimensionales Bild zu erhalten, mißt man Projektionen in einer Objektverteilung unter verschiedenen Winkeln und projiziert die so erhaltenen Parallelprojektionen winkeltreu in eine Bildmatrix (Jordan 1994). Das so erstellte Tomogramm enthält zwar eine hohe Informationsdichte am Ort der Aktivitätsbelegung, gleichzeitig erscheint aber die Abbildungsfunktion derselben durch den Vorgang der Rückprojektion verbreitert. Auf diese Weise zeigt sich z.B. eine Punktquelle nicht als punktförmige Aktivitätsbelegung im Tomogramm, sie wirkt "verschmiert". Am Ort der Punktquelle wird ein Maximum der Verteilung registriert, das mit einer $1/r$ Gesetzmäßigkeit nach allen Seiten abnimmt. So überlagern sich bei Rückprojektion die Amplitudenbeiträge jeder Quelle in jeder Sicht mit Amplitudenbeiträgen anderer Quellen. Die auf diese Weise entstandenen Verzerrungen versucht man durch Anwendung geeigneter

Filter rückgängig zu machen. Den Vorgang des Filterns kann man sowohl auf die Amplituden der Parallelprojektionen ("Vorfilterung") oder auf die rückprojizierten Daten ("Rückprojektion mit anschließender zweidimensionaler inverser Filterung") anwenden. Ziel einer solchen Filterung ist es, das Hintergrundrauschen zu vermindern. Die tatsächliche Folge einer derartigen Filterung ist ein "glättender" Effekt mit dem gleichzeitigen Verlust an Ortsauflösung und Bildkontrast.

3.7.4. Iteratives Verfahren (ISA = iterative SPECT - Auswertung)

Iterative Verfahren, wie das in dieser Arbeit angewendete Programm ISA, ermitteln die Objektverteilung durch schrittweise rechnerische Annäherung. (Luig 1988). Hierbei wird die jeweils errechnete Objektverteilung den tatsächlich gemessenen Projektionen gegenübergestellt. Zunächst wird die Summe der Bildimpulse an allen Projektionen einer Objektschicht über die Pixel der entsprechenden Schicht gleichverteilt eingeordnet. Im nächsten Schritt werden die Amplituden, die auf einem gemeinsamen Projektionsstrahl in der Objektschicht liegen, addiert. Diese Summe heißt *Strahlensumme* oder gemessene Amplitude. Die errechnete Amplitude wird nun mit der gemessenen Amplitude verglichen. Folglich kann sie größer, gleich groß oder kleiner als die gemessene Amplitude sein. Dementsprechend wird die errechnete Amplitude der gemessenen angeglichen (verkleinert, gleich belassen oder vergrößert). Da jedes Pixel unter jedem Projektionswinkel Teil des Projektionsstrahls ist, wird jedes Pixel bei (n) Projektionswinkeln (n) Änderungsvorschlägen unterworfen. Das auf diese Weise errechnete Bild wird danach wieder mit der gemessenen Projektion verglichen. So erreicht man Schritt für Schritt eine weitere Annäherung an die reale Aktivitätsverteilung (Eschner 1991). Die iterative Rekonstruktion berücksichtigt bestimmte szintigraphische Gesetzmäßigkeiten, wie die Schwächung des Objektstrahls, wobei eine Schwächung von Pixel zu Pixel in das errechnete Bild hineinprojiziert wird. Auch können Gesetzmäßigkeiten, wie z.B. die Divergenz des Objektstrahls und der Anteil der Streustrahlung im

errechneten Bild berücksichtigt werden. Grundsätzlich spiegeln iterative Rekonstruktionsverfahren die Objektverteilung besser wieder als die gefilterte Rückprojektion. Speziell haben iterative Verfahren bei schlechten Rahmenbedingungen wie hohem Hintergrundrauschen, begrenzter Anzahl von Winkelschritten oder schlechter Zählstatistik theoretische Vorteile gegenüber der gefilterten Rückprojektion.

4. Ergebnisse

4.1. Prospektive Studie mit F - 18 - FDG - PCD

Insgesamt wurden prospektiv 20 Patienten (8 Männer, 12 Frauen, mittleres Alter 69 Jahre) im Zeitraum von 01. 1999 bis 05. 2000 untersucht . Bei allen Patienten lag klinisch der dringende Verdacht auf eine Spondylitis oder Spondylodiszitis vor.

4.2. Überblick über alle mit F - 18 - FDG untersuchten Patienten

Tabelle 1 gibt einen Überblick über alle prospektiv mit F - 18 - FDG untersuchten Patienten, sowie die Ergebnisse der komplementär dazu durchgeführten Zusatzuntersuchungen.

Tabelle 1

<u>Patient;</u> <u>Geschlecht</u>	<u>Alter</u>	<u>F - 18 - FDG +T/B</u>	<u>MRT</u>	<u>Klinische Daten</u>	<u>Histologie</u>
1. J., I. w	63	L3/4 , T/B 1.57 dorsaler Abszeß, +Decubitus, Colon re. lateral	L3/4 dorsaler Abs- zeß	Diab. mellitus: Glukose 100 mg Z.n. BSV	hochgradig
2. S., A. m	84	Aortitis	----	Z. n. BSV	Aortitis
3. E., G. w	47	nicht verwertbar	L2/3	Diab. mellitus Glukose 74 mg nach 3 IU ALT	mittelgradig
4. S., L.. w	52	TH 9/10,T/B 1.18 Glutealabszeß	TH 9/10	Diab. mellitus Glukose 80 mg	gering/ mittelgradig
5. K., B. m	62	TH 8/9, T/B 1.54 paravert. Abszeß	TH 8/9 mansch. Abs.	Glukose 80 mg	hochgradig
6. S., S. w	71	TH 9/10, T/B 1.55	TH 9/10	Glukose 80 mg	hochgradig
7. C., M. w	73	L 4/5, T/B 1.73 Senkungsabszeß	unauffällig	Glukose 75 mg	hochgradig
8. H., U.	47	L 5/S1, T/B 2.80	L 5/S1	Glukose 81 mg	hochgradig

m				Z.n. BSV	
9. A., B. m	43	L5/S1, T/B <u>1.67!!</u> jedoch Diszitis	L 5/S1 Ödem?	Glukose 79 mg Z.n. BSV	<u>geringgradig!</u>
10. N., N. w	64	praevertebral	Lunge, prae- vertebral	Glukose 83 mg Z.n. BSV	Lungen TBC
11. B., G. w	30	links lateraler Anteil TH 6	pleurale Um- schlagfalte TH6	Glukose 74 mg Z.n. BSV	-----
12. V., Dr. G. m	56	TH 11/12, T/B 1.40	TH 12 sowie Grundplatte 11	Glukose 88 mg	gering bis mittelgradig
13. D., E. m	82	nicht verwertbar	keine Spondy- litis	Diab. mellitus Glukose 94 mg nach 3 IU ALT	keine Spondylitis
14. R., E. w	56	keine Spondylitis T/B 1.00	keine Spondy- litis	Z.n. Enterokok- kensepsis Glukose 75 mg Z.n. BSV	keine Spondylitis
15. Z., D. m	64	TH 9/10, T/B 1,35	TH 9/10	Diab. mellitus Glukose 105 mg	mittelgradig
16. K., D.	87	L 4/5, T/B 1.65	L 4/5	Glukose 85 mg	hochgradig

w				Z.n. BSV	
17. B., W. m	78	L 5/S1, T/B 1.28	L 5/S1	Glukose 90 mg Diab. mellitus	gering/mittel- gradig
18. G., S w	68	TH 8/9, T/B 1.35	TH 8/9	Glukose 83 mg Diab. mellitus Z. n. BSV	mittelgradig
19. M., J. w	59	TH 12/L1, 1.28	TH 12/L1	Glukose 75 mg	gering bis mittelgradig
20. B., S. w	68	L4/5, T/B <u>2.10</u> !! jedoch Diszitis	L 4/5 Ödem?	Glukose 88 mg Diab. mellitus Z. n. BSV	<u>geringgradig!</u>

Legende zu Tabelle 1: Überblick bei 20 Patienten. Beschrieben wird ein statistischer Vergleich zwischen den Ergebnissen der F - 18 - FDG Szintigraphie inklusive semiquantitativen Messungen (T/B) mit dem MRT, den klinischen Daten sowie der Histologie. Die Patienten sind durchnummeriert 1 -20, das Geschlecht mit w = weiblich, m = männlich dokumentiert. Weitere Abkürzungen: BSV: Bandscheibenvorfall, Diab. mellitus: Diabetes mellitus, F - 18 - FDG: ^{18}F - 2-Fluor-2'-Deoxyglukose, L: lumbaler Wirbelsäulenabschnitt, T/B : Target to Background (Ziel zu Hintergrund), TH: thorakaler Wirbelsäulenabschnitt.

Auffallend hoch war der Anteil der Patienten, die in der Vorgeschichte eine operative Sanierung (n= 10) eines Bandscheibenvorfalles hatten. Der zeitliche Abstand zwischen Beginn der infektiösen Beschwerden postoperativ war sehr variabel (1 - 14 Monate); der kausale Zusammenhang konnte jedoch szintigraphisch nur bei einem Patienten (Patient 1; J., I.) dokumentiert werden, da der operative Zugang ebenfalls infiziert war. Bei 4 Patienten wurde szintigraphisch ein zusätzlicher Weichteilabszeß diagnostiziert. Bei Patient 1 war ein szintigraphisch gesehener Dekubitus sowie ein abdominaler Abszeß erst retrospektiv mittels MRT verifizierbar. Bei Patient 7 war das MRT nicht in der Lage eine Spondylitis zu dokumentieren, da die entsprechenden Wirbelkörper keine erhöhten Signalalterationen zeigten. Bei dieser Patientin wurde zusätzlich radiologisch ein Epiduralabszeß übersehen. Erst durch nachträgliche Zuhilfenahme der Computertomographie (CT) wurde bildlich der Psoasabszeß, die Spondylitis und der Epiduralabszeß detektiert, welche anschließend in einer erneuten retrospektiven MRT- Auswertung nachvollziehbar waren.

Ein direkter kausaler Zusammenhang scheint zwischen der Wahrscheinlichkeit einer Spondylitis/-diszitis und dem Diabetes mellitus (n=8) zu bestehen, da bei 5/8 Patienten keine weitere Ursache als Infektherd angeschuldigt werden konnte. Bei diätetisch eingestelltem Blutzucker war die Vorbereitung der Patienten zur Untersuchung meist kein Problem, da der Glukosewert im Serum zwischen 80 - 100 mg problemlos regulierbar war. Bei 2 Patienten (Patient 3 E., G. und Patient 13 D., E.) war die F - 18 - FDG Szintigraphie jedoch nicht auswertbar. Beide Patienten hatten 1 bzw. 2 Stunden vor der Untersuchung jeweils 3 IU ALT - Insulin (schnell wirksamer Anteil) zur Reduktion der Serumglukose injiziert. Bei beiden Patienten kam es weder in den gesunden noch den entzündlich veränderten Wirbelkörpern zu einer Traceranreicherung. Patienten, die Basal - Insulin (langsam wirksamer Anteil) mehrere Stunden vor der

Untersuchung appliziert hatten, waren jedoch von diesem Problem nicht betroffen.

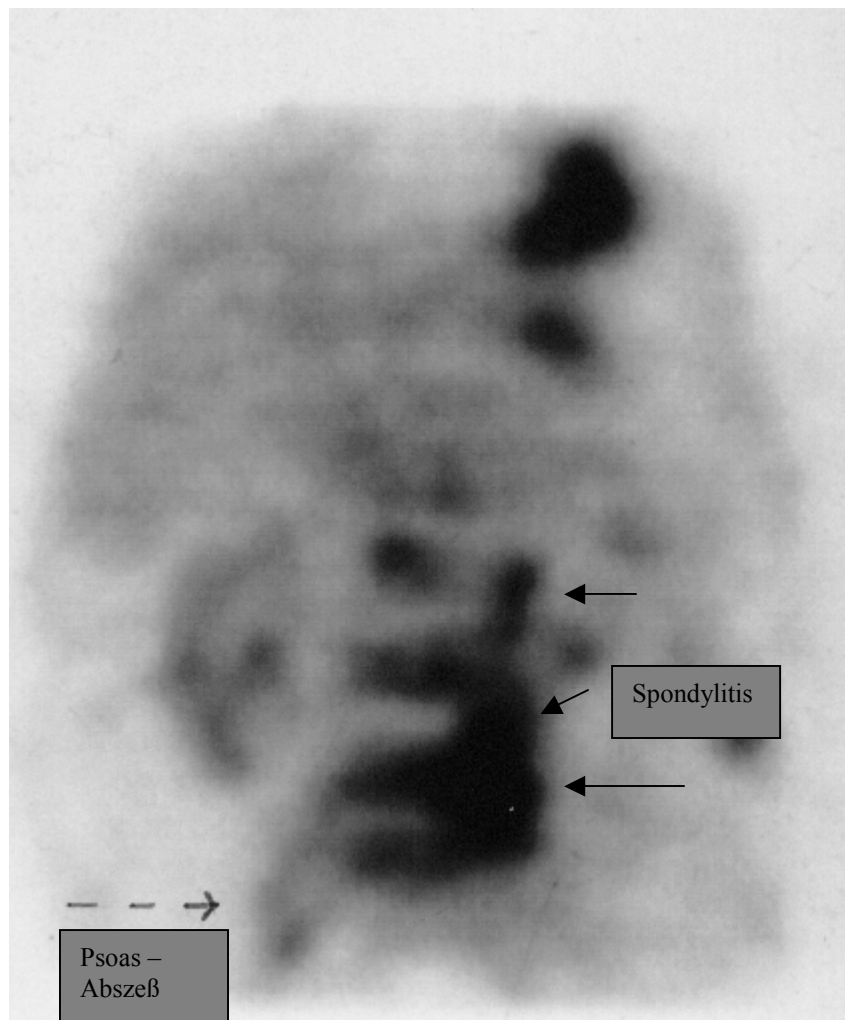
Ein morphologisch hohes Auflösungsvermögen war mittels F - 18 - FDG-PCD bei 2 Patienten (Patient 9 A., B. und Patient 20 B., S.) mit Spondylodiszitis dokumentierbar. Morphologisch war F - 18 - FDG der MRT überlegen, da sich die Entzündungen jeweils auf den Übergangsbereich zwischen Bandscheibe und angrenzende Wirbelkörperabschlußplatte projizierte. Im MRT war bei diesen Patienten lediglich eine geringgradige Ödembildung dokumentierbar.

Durch die semiquantitative Bestimmung mittels ROI (Region of Interest)-Technik konnte eine Korrelation zwischen dem Grad der Entzündung und den semiquantitativen Uptakemessungen erstellt werden. Bei reinen Spondylitiden ergaben sich folgende Werte:

■ Hochgradiger Infekt	:	\geq	1.50 T/B
■ Mittelgradiger Infekt	:	\cong	1.35 T/B
■ Geringgradiger Infekt	:	\leq	1.25 T/B

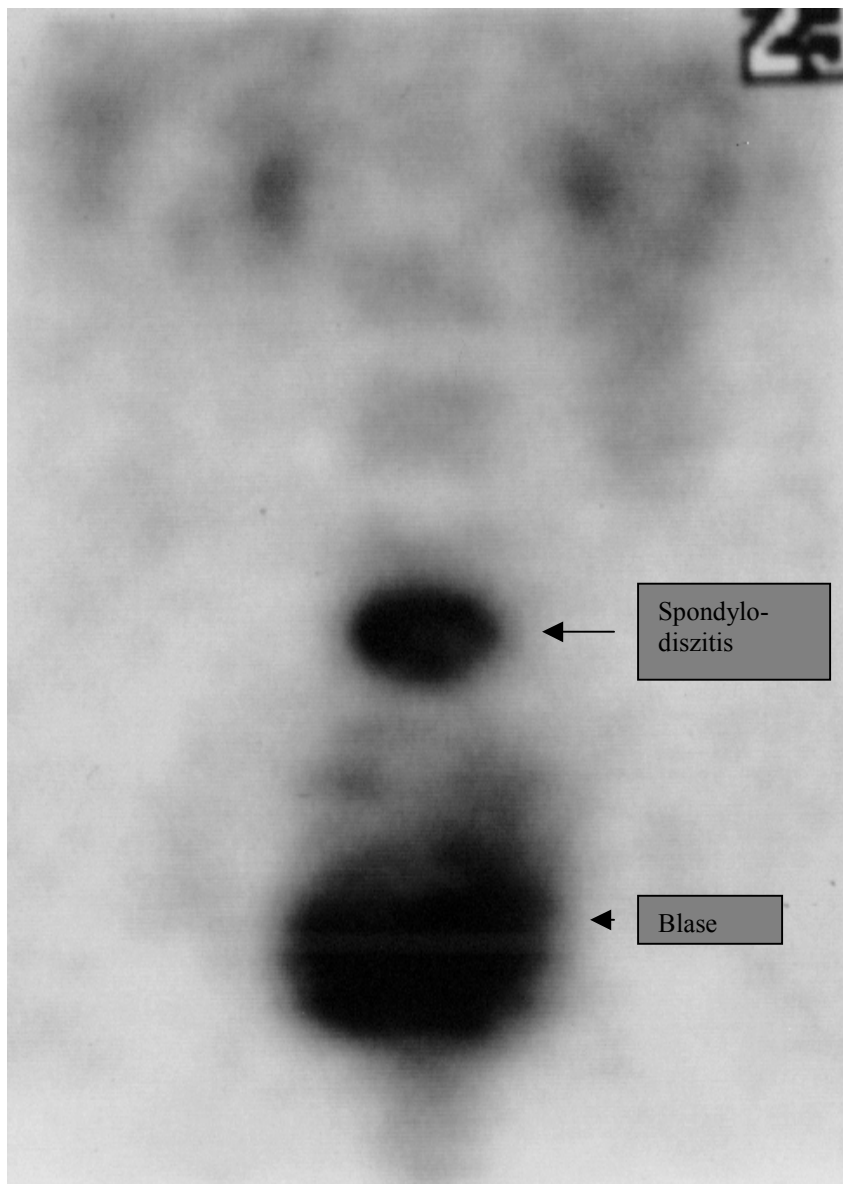
Falsch positive Ergebnisse dagegen fanden sich bei Patienten mit Spondylodiszitis oder ausschließlicher Diszitis. Bei Patient 9 und Patient 20 entsprachen die T/B Werte nicht den histologischen Ergebnissen, sondern waren eindeutig zu hoch bestimmt.

Abbildung 1: Patient 7 mit Spondylitis L4/5 und rechtsseitigem Senkungsabszeß. Bei dem 73-jährigen Patienten gibt es keine klinische Vorgeschichte. Der Senkungsabszeß rechts ist ein Zufallsbefund. Weder die Spondylitis noch der Senkungsabszeß waren mittels MRT nachweisbar. Erst ein zusätzlich durchgeführtes KM-CT erbrachte radiologisch den Nachweis.



Zusammenfassung: F-18-2-Fluor-2'-Deoxyglucose mit einer Koinzidenzkamera erfaßt sowohl knöcherne Entzündungen als auch Weichteilinfekte.

Abbildung 2: Patient 9 mit geringgradig infizierter Spondylodiszitis L5/S1 und falsch positiv hohem T/B 1.67. Die Speicherung von F-18-2-Fluor-2'-Deoxyglucose in der Bandscheibe (Weichteil) verfälscht die ROI - Messung im Knochen.



Zusammenfassung: ROI - Messungen machen nur Sinn, wenn der Infekt auf die knöcherne Struktur des Wirbelkörpers begrenzt ist. Mit falsch hohen

ROI - Messungen muß bei Infekten der Bandscheibe gerechnet werden. Kaudal der Spondylodiszitis findet sich die Blase zur physiologischen Ausscheidung des Tracers.

5.1. Retrospektive Daten mit BW 250/183

Insgesamt wurden retrospektiv 40 Patienten (20 Männer, 20 Frauen, mittleres Alter 56 Jahre) ausgewertet. Der Untersuchungszeitraum war zwischen 1989 und 1995. Alle 40 Patienten hatten eine Spondylitis unterschiedlicher Ausprägung. T/B Messungen sowohl 4 h p.i. als auch 24 h p.i. sollten klären, ob kinetische Veränderungen der Speicheraktivität über diesen Zeitraum eine Zuordnung zur Grunderkrankung und zu dem Grad der Entzündung zuließen.

5.2. Überblick über alle mit BW 250/183 untersuchten Patienten

Tabelle 2 gibt einen summarischen Überblick über alle retrospektiv mit BW 250/183 ausgewerteten Patienten. Verglichen wird das Speicherverhalten des monoklonalen Mausantikörpers sowohl 4 h p.i. als auch 24 h.p.i.. Die Korrelation zum histologischen Ergebnis und statistische Signifikanzen sind aufgeführt.

Tabelle 2.

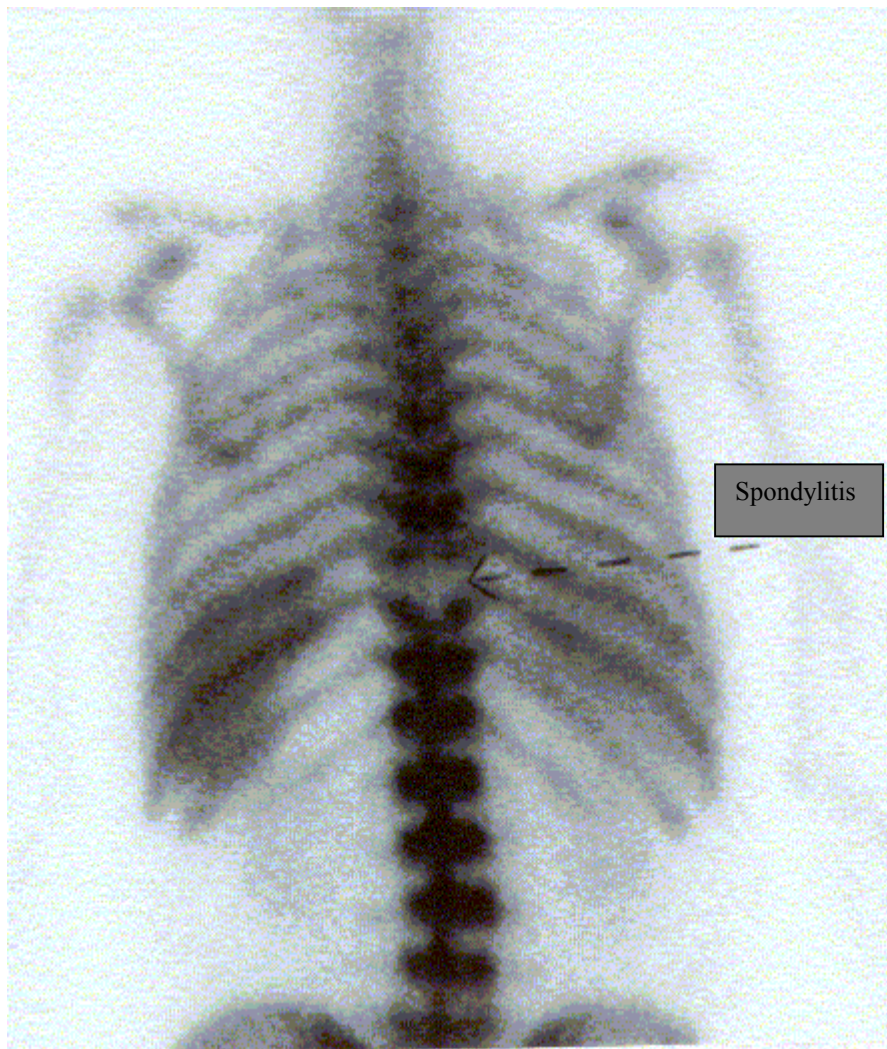
Histologie	Patienten (n)	4 h. p.i. T/B	24 h. p.i. T/B	Signifikanz
tuberkulöse Osteomyelitis				
-produktiv,exsudativ	3	0.59	0.72	
-verkäsend,epitheloid	4	0.61±0.01	0.41±0.01	p>0.05
bakterielle Osteomyelitis				
-hochgradig				
Zunahme	7	0.75±0.04	0.84±0.06	p<0.05
keine Zunahme	9	0.74±0.01	0.74±0.01	p>0.05
Abnahme	3	0.72±0.01	0.54±0.01	p>0.05
-mittelgradig				
Zunahme	-	-	-	
keine Zunahme	6	0.63±0.01	0.63±0.01	p>0.05
Abnahme	7	0.65±0.01	0.49±0.01	p<0.01

degenerative Veränderung				
keine Zunahme	1	0.71	0.71	

Legende zu Tabelle 2 gibt einen Überblick über 40 Patienten mit histologisch gesicherter spezifischer (TBC) und unspezifischer (bakteriell) Spondylitis. Mittels ROI wurde semiquantitativ das Speicherverhalten des monoklonalen Mausantikörpers BW 250/183 sowohl 4 h p.i. als auch 24 h p.i. bestimmt

Unabhängig vom Grad der Entzündung stellten sich alle vertebrealen Foci photopenisch dar. Bei keinem einzigen, insbesondere bei keinem Patient mit hochgradigem Infekt im Bereich der Wirbelsäule, konnte szintigraphisch ein positiver Infektnachweis erbracht werden. Das kinetische Speicherverhalten des monoklonalen Mausantikörpers zeigte semiquantitativ nur bei Patienten mit hochgradigem Infekt eine Zunahme der Speicheraktivität in dem photopenischen Areal in der Wirbelsäule wobei sich dieser Nachweis im Bezug auf die Lokalisation in der Wirbelsäule nur thorakal und am thorako-lumbalen Übergang erbringen ließ, jedoch nie lumbal oder sakral dokumentiert werden konnte. Paravertebrale Abszesse ließen sich dagegen immer positiv nachweisen und zeigten semiquantitativ eine Zunahme des Speicherverhaltens um 25% bis 30%.

Abbildung 3: Patient mit hochgradigem Infekt TH 9/10. Die Photopenie hat eine bikonkave Form, semiquantitativ kommt es zu einer Zunahme der Speicheraktivität über 24 h.p.i.



Zusammenfassung: Unabhängig vom Grad der Entzündung stellen sich Spondylitiden/-diskitiden immer photopenisch dar. Bikonkave Aussparungen

sowie eine Zunahme der Speicheraktivitäten in ROI von 4 h auf 24 h p.i. können Hinweise auf eine Spondylitis geben. Beweisend sind diese für einen Infekt in der Wirbelsäule jedoch nicht.

6.1. Retrospektive Daten mit ^{67}Ga -Zitrat und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP in SPECT Technik

In diesem Teil der Studie wurden retrospektiv 30 Patienten (8 Männer, 22 Frauen, mittleres Alter 62 Jahre) ausgewertet. Der Untersuchungszeitraum war zwischen 1995 und 1998. Alle 30 Patienten hatten eine Spondylitis unterschiedlicher Ausprägung und wurden jeweils mit ^{67}Ga -Zitrat und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP sowohl planar als auch in SPECT-Technik kombiniert untersucht. T/B (Target to Background (Ziel zu Hintergrund))-Messungen erfolgten bei beiden Gruppen sowohl in planarer- als auch in SPECT-Technik. Untersucht werden sollte, ob semiquantitativ eine Bestimmung des Entzündungsgrades möglich war.

6.2. Überblick über alle mit Gallium-67-Zitrat und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP untersuchten Patienten

Tabellen 3 - 5 geben einen Überblick über alle retrospektiv mit beiden Methoden ausgewerteten Patienten. Verglichen wird das Speicherverhalten von ^{67}Ga -Zitrat (48 h .p.i.) und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP (3 h. p.i.). Die Korrelation zum Grad der Entzündung, zur Anzahl der Leukozyten, der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und dem C-reaktiven Protein (CRP) ist aufgeführt.

Tabelle 5

geringgradig Patient	<u>MDP</u>		<u>Ga-67-Zitrat</u>				
	Planar - SPECT		Planar - SPECT		WBC	BSG	CRP
					(x10 ⁹ /L)	(mm/h)	(mg/L)
# 1	1,33	2,93	1,71	1,41	5,1	31	43
# 2	1,60	2,09	0,04	1,10	3,4	25	34
# 3	1,29	2,64	0,05	1,55	4,4	33	22
# 4	1,35	1,50	0,08	1,39	4,6	23	23
# 5	2,44	1,92	1,18	1,85	2,5	-----	42
# 6	1,78	3,12	1,21	1,55	4,3	-----	31
# 7	1,68	2,11	1,08	1,49	3,2	32	33
# 8	2,68	1,98	1,52	1,33	2,7	36	-----
# 9	1,43	3,22	1,12	1,69	2,1	-----	45
#10	1,73	1,53	1,06	1,24	5,2	59	31
#11	1,43	1,99	1,68	1,44	3,3	47	-----
#12	1,19	3,43	1,44	1,62	2,9	34	29
#13	1,36	2,21	1,04	1,20	2,7	31	24
Mittelwert	1,64	2,38	1,25	1,30	3,9	31,00	33,50
Standardabweichung	0,45	0,67	0,25	0,18	1,7	11,31	13,44
Normalwerte: WBC 4.0-11.0x10⁹/L, BSG <15mm/h, CRP ≤0.0mg/L							

Legende zu Tabelle 3-5 vergleicht das Speicherverhalten von ^{99m}Tc-MDP mit Gallium-67-Zitrat bei Patienten mit hoch-, mittel- und geringgradigen

Infekten sowohl in planarer als auch in SPECT-Technik. Abkürzungen stehen für: MDP = ^{99m}Tc -MDP (Knochenszintigraphie), BSG=Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C-reaktives Protein, WBC= White Blood Cells (Leukozyten).

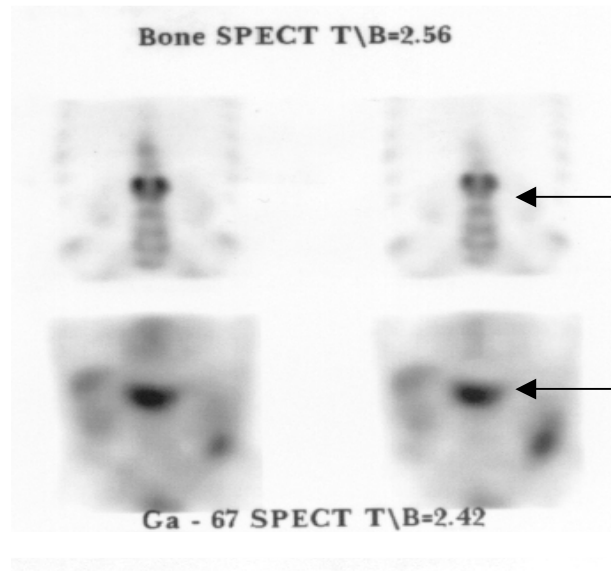
Insgesamt wurden mit beiden Methoden bei 30 Patienten eine Gesamtzahl von 67 infektiösen Einzelherden detektiert. Histologische Ergebnisse zum Vergleich lagen bei allen Patienten mit hochgradiger- (n=4), mittelgradiger- (n= 13) und bei 4 Patienten mit geringgradiger Infektion vor. Positive Korrelationen zwischen der Skelettszintigraphie sowohl in planarer- als auch in SPECT-Technik konnten mit den histologischen Ergebnissen nicht gefunden werden. Bei der planaren ^{67}Ga -Zitrat Szintigraphie wurden überhaupt nur 27/67 Einzelläsionen erfaßt. Die besten Ergebnisse konnten mit ^{67}Ga -Zitrat in SPECT-Technik erzielt werden, da hiermit eine Gesamtzahl von 54/67 Einzelherden erfaßt wurden und semiquantitativ eine positive Korrelation zwischen dem Grad der Infektion und den Ergebnissen der T/B Messungen bestand. Die Messergebnisse waren wie folgt:

- Hochgradiger Infekt : T/B 2.24 ± 0.31
- Mittelgradiger Infekt : T/B 1.76 ± 0.07
- Geringgradiger Infekt : T/B 1.30 ± 0.18

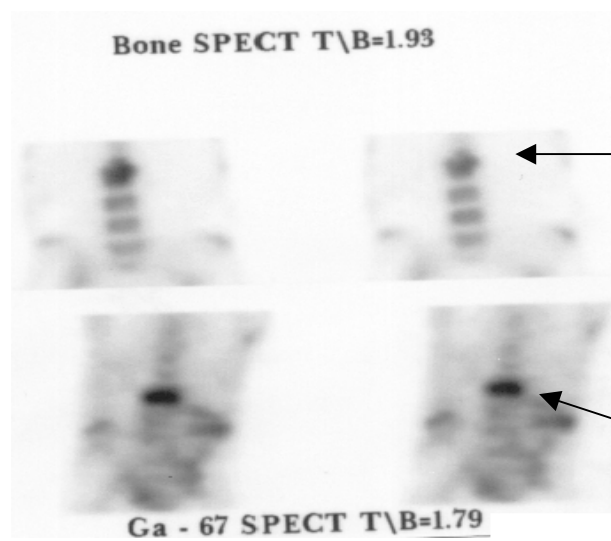
Ein großes Problem stellte die eingeschränkte morphologische Auflösbarkeit der ^{67}Ga -Zitrat Abbildungen sowohl in planarer als auch in SPECT-Technik dar. Verantwortlich hierfür waren die für eine Gammakamera (140

keV Photopeak) ungünstigen energetischen Photopeaks von ^{67}Ga -Zitrat mit 93, 185 und 300 keV. Dies hatte zur Folge, daß entzündliche Prozesse, die benachbart waren, morphologisch nicht von einander getrennt werden konnten. Eine exakte Trennung der Einzelherde war nur durch Zuhilfenahme einer zusätzlichen Knochenszintigraphie in SPECT-Technik möglich. Zur Diagnosefindung mußten bei den Patienten deshalb immer beide Untersuchungen in einem zeitlichen Abstand von 2-3 Tagen durchgeführt werden. Insgesamt waren deshalb zur vollständigen Diagnosefindung etwa 7 Tage notwendig.

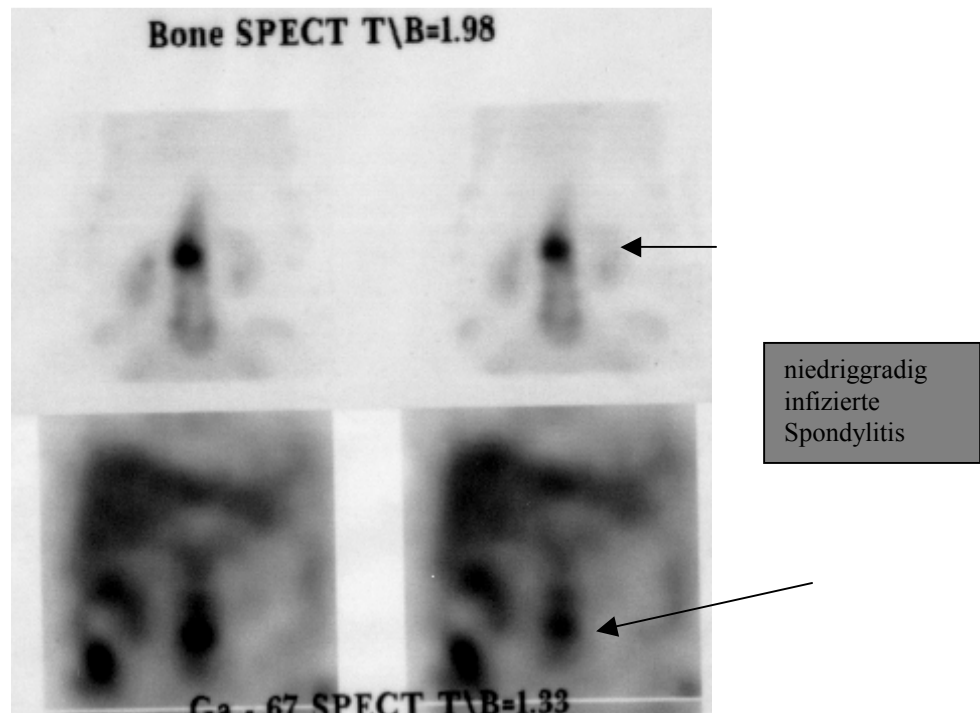
Abbildung 4 a / b / c: Patienten mit hochgradigem, mittelgradigem und niedriggradigem Infekt in der Wirbelsäule. Semiquantitative Auswertung mittels ROI der ^{67}Ga -Zitrat und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP in SPECT-Technik.



hochgradig
infizierte
Spondylitis



mittelgradig
infizierte
Spondylitis



Zusammenfassung: Semiquantitativ lässt sich der Grad der Entzündung in der Wirbelsäule mit ^{67}Ga -Zitrat SPECT dokumentieren. Defizite entstehen gegenüber dem MRT auf Grund der schlechten physikalischen Abbildungseigenschaften von ^{67}Ga -Zitrat, da einzelne Wirbelkörper nicht erkannt werden können und benachbarte Wirbelkörper wie Blockstrukturen imponieren. Nur im Abgleichen mit MRT Daten sind verlässliche Aussagen möglich.

7. Diskussionen

7.1. PET

Die Entwicklung der Technik in der Nuklearmedizin und speziell im Bereich hochauflösender nuklearmedizinischer Kameras ist rasant schnell und vielfältig. Neue Techniken erlauben seit Ende der 70er Jahre den breiteren Einsatz hochenergetischer Positronenstrahler wie z. B. Fluor-18. Enorme Bedeutung konnte die Positronen-Emissions-Tomographie oder kurz „PET“ bislang hauptsächlich in der Neurologie und Onkologie erlangen. Durch Ankoppelung von Fluor-18 an spezifische Trägersubstanzen wie z.B. Estradiol β , Norgesteron oder Dopamin zur Szintigraphie von Rezeptoren als auch an z.B. Fluorodeoxyuridin zur Bestimmung der DNA/ RNA-Synthese ist man jetzt in der Lage, spezifische Untersuchungen auf annähernd molekularer Ebene szintigraphisch durchzuführen. PET hat ermöglicht, daß die Szintigraphie eine eigenständige, sensitive und spezifische Untersuchung zuläßt und nicht mehr nur als komplementäre Untersuchung zu den morphologisch hochauflösenden radiologischen Verfahren wie z.B. dem CT oder MRT angesehen wird. Fester Bestandteil moderner Diagnostik ist die PET hauptsächlich in der Onkologie. Beim Bronchialkarzinom kann mittels PET eine Differenzialdiagnose bei unklaren Lungenrundherden mit 80-90% Treffsicherheit erbracht werden. PET weist beim Kolonkarzinom ein Tumorreizidiv deutlich vor dem CT und MRT nach und wird auch vor dem Anstieg des Tumormarker CEA positiv sein (Oehr 1998).

Seit vielen Jahren ist bekannt, daß sich Tumorgewebe durch eine Steigerung des aeroben und anaeroben Glukosestoffwechsel auszeichnet (Warburg 1931), da bei einer Vielzahl von Tumoren Glukosetransporter exzessiv überexprimiert werden. Dies führt zu einem gesteigerten Uptake von F-18-FDG im Tumorgewebe. Große differentialdiagnostische Probleme mit PET ergaben sich zwangsläufig in der Abgrenzung zwischen Tumorgewebe und entzündlich verändertem peritumoralem Gewebe, da

auch entzündliche Prozesse einen deutlich erhöhten Uptake von F-18-FDG (Tahara 1989, Sasaki 1990, Gutowski 1992, Ichiya 1996) aufweisen.

Aktivierte Leukozyten und Makrophagen benötigen Glukose als Substrat des Energiestoffwechsels sowohl bei der Chemotaxis als auch der Phagozytose.

Granulozyten sind während der Chemotaxis und Phagozytose auf externe Glukose angewiesen, während der Phagozytose verbrauchen sie aber u.a. auch ihr eigenes Glykogen zur Energiegewinnung (Borregaard 1982, Weisdorf 1982).

Daß sich PET auch zum Nachweis entzündlicher Veränderungen eignet, ist bislang in der Literatur vielfach vernachlässigt worden. Interessanterweise steigt der F-18-FDG-Uptake in entzündlichen Tierexperimenten über die Zeit an (Yamada 1995), so daß sich insbesondere chronisch entzündliche Prozesse für die Darstellung mit diesem Radiopharmakon eignen dürften. PET ist wegen der hohen Kosten und des großen personellen Aufwandes oft unpraktikabel. Für den täglichen Gebrauch in kleineren Institutionen bzw. Praxen wäre ein PET für den „kleinen Mann“ sinnvoller, das heißt ein Hybrid-PET-SPECT-System mit annähernd ähnlichen Leistungen wie PET selbst.

7.2. Besprechung der verschiedenen Methoden

Wie einleitend besprochen, gibt es unterschiedliche nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden zum Nachweis einer Spondylitis :

- a. Positronenstrahler (2-Fluor-2'-Deoxyglucose (FDG)) mit Koinzidenzkamera (Hybrid-PET- SPECT-System)
- b. Spezifische Immunentzündungsszintigraphie (BW 250/183)
- c. Unspezifische Entzündungsszintigraphie (^{67}Ga -Zitrat + $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP)

Im einzelnen sollen die Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungsmethoden besprochen werden. Abschließend werden die Methoden gegeneinander evaluiert.

7.2.1. Positronenstrahler (2-Fluor-2`-Deoxyglucose (FDG)) mit Koinzidenzkamera

In dem prospektiven Teil der Arbeit sollte der Einsatz von dem Positronenstrahler Fluor-18-FDG in Kombination mit dem "Hybrid-PET-SPECT-System der PCD (Positronen Coincidence Detection)-Technik untersucht werden.

Der logistische Ablauf der Untersuchung gestaltete sich als überaus praktikabel, da die Lieferung von 2-Fluor-2`-Deoxyglucose problemlos und schnell erfolgen konnte. Nach telefonischer Bestellung am Vortag der Untersuchung wurde 2-Fluor-2`-Deoxyglucose, welches ein Zyklotronprodukt ist und für einen mehrstündigen Transport vorkalibriert wird, dem Patienten über einen intravenösen Venenverweilkatheter appliziert.

Die Untersuchung selbst, welche sich 60 Minuten nach der intravenösen Applikation von 2-Fluor-2`-Deoxyglucose anschloß, bestand aus einer Ganzkörperaufnahme sowie 3 Schichtaufnahmen der oberen, mittleren, unteren Brustwirbelsäule sowie der Lendenwirbelsäule und des Os Sakrum. Die Zeitdauer der jeweiligen Akquisitionsschritte betrug 40 Minuten, so daß von einer Gesamtaufnahmezeit von 160 Minuten bzw. ca. 2.5 Stunden ausgegangen werden muß. Als problematisch gestaltete sich die Patientenpositionierung insbesondere bei Datenakquisitionen der Brustwirbelsäule, da die Patienten hierbei die Hände über dem Kopf lagern mußten, um eine überlagerungsfreie Datenakquisition ermöglichen zu können. Der lange Untersuchungszeitraum sowie die stark eingeschränkte Bewegungsfreiheit wurden von den Patienten als einziger Kritikpunkt wiederholt erhoben.

Die Analyse der akquirierten 2-Fluor-2'-Deoxyglucose Daten erbrachte eine auffallend hohe morphologische Ausbeute. Die mittels Schichtaufnahmen akquirierten und anschließend in ISA-Technik rekonstruierten Daten zeigten eine morphologische Rekonstruktionsgenauigkeit der einzelnen Wirbelkörper wie man es bislang nur von Rekonstruktionen bei der Knochenszintigraphie in SPECT-Technik gewöhnt war. Drei-Dimensionale (3D) Rekonstruktionsalgorithmen ermöglichten eine überlagerungsfreie Darstellung der einzelnen Wirbelkörper sowie angrenzender Weichteilstrukturen.

Insbesondere bei voroperierten Patienten (Patient 1; J., I.; Patient 7; C., M.) war die 2-Fluor-2'-Deoxyglucose-Szintigraphie allen anderen Untersuchungsverfahren inklusive dem MRT im Nachweis eines Infektes sowie dem Grad der Infektausdehnung überlegen, da sowohl infizierte Knochenareale der einzelnen Wirbelkörper als auch der infizierten Weichteilstrukturen, z.B. infizierter Operationssitus bei Patient 1 und infizierter Dekubitus bei Patient 7 mit einem hohen Target to Background (Ziel zu Hintergrund) Verhältnis dargestellt werden konnte. Erst nach zusätzlicher Zuhilfenahme von CT-Untersuchungen und erneuter retrospektiver Auswertung der MRT-Daten war es radiologisch möglich, einen genauen Überblick über die Ausdehnung der Infektion zu bekommen.

Semiquantitative Auswertungen erlaubten zudem szintigraphisch eine Abschätzung des Entzündungsgrades einzelner infizierter Wirbelkörper. Direkte Vergleiche zwischen den histologischen Aufarbeitungen und den semiquantitativen ROI (Region Of Interest)-Messungen erbrachten, daß eine direkte Korrelation zwischen der Uptakemessung und dem Grad der Entzündung besteht.

Bei Spondylodiszitiden kann die ROI Technik jedoch nicht angewandt werden. Die 2-Fluor-2'-Deoxyglucose Speicherung in der entzündlich veränderten Bandscheibe korreliert nicht mit dem Grad der Entzündung.

Denkbar ist, daß die Blutversorgung der Bandscheibe, welche einer Weichteilstruktur zwischen der knöchernen Grund- und Deckplatte der angrenzenden Wirbelkörper entspricht, deutlich höher ist und somit einen stärkeren Zugang für Leukozyten, Granulozyten, Monozyten und Fibroblasten erlaubt. Frei zirkulierende weiße Blutzellen, die chemotaktisch aktiviert sind, werden somit mit 2-Fluor-2'-Deoxyglucose stärker detektiert.

Als einziger untersuchungslimitierender Faktor haben sich erhöhte Serumglukosespiegel erwiesen. Auffallend hoch war in unserem Patientengut die Anzahl der Patienten, die an Diabetes mellitus litten. Unsere Ergebnisse legen den Verdacht nahe, daß ein direkter kausaler Zusammenhang zwischen der Glukosestoffwechselstörung und der Infektanfälligkeit zu bestehen scheint. Bekannt ist, daß Patienten mit Diabetes mellitus zur Ausbildung von Dermatosen (Pruritus, Ekzemen) sowie zu Wundheilungsstörungen und Furunkulosen neigen. Als Ursache wird eine früh auftretende und durch Glukosefehlverwertung verursachte diabetische Gefäßsklerose angenommen (Gemsa 1997). Bei der Mehrheit der Patienten handelte es sich um Patienten mit Diabetes mellitus Typ Ib, das heißt dem Insulinsubstitutionspflichtigen Diabetes mellitus im Erwachsenenalter.

Bekannt ist, daß subkutan injiziert 1 IU ALT - Insulin (schnell wirksames Insulin) den Serumglukosespiegel um 30 mg% reduziert und eine Reduktion um 90 - 100 mg% Serumglukose mittels 3 IU ALT Insulin möglich sind. Der aktive Transport von Glukose in die Zelle erfolgt über Natrium/Glukosetransporter (SGLT1+2). Eine erleichterte Diffusion erfolgt über Glukosetransporter (Glut-1-Glut-7). Unter dem Einfluß von Insulin werden Glut-4 und Glut-5 jedoch in Herz- und Muskelgewebe bis zu 40 fach überexprimiert (Oehr 1998). Dies hat zur Folge, daß 2-Fluor-2'-Deoxyglucose in Herz- und Muskelgewebe akkumuliert und nicht wie gewünscht im Entzündungsherd aufgenommen wird.

Injiziert man jedoch mehrere Stunden vor der Untersuchung Basal - Insulin (langsam wirkender Anteil) und läßt man den Patienten mehrere Stunden vor

der Untersuchung nüchtern und in Zuckerkarenz, so kommt es zu keiner unerwünschten Hochregulation der Glut-4 und Glut-5 Transporter.

7.2.2. Spezifische Immunentzündungsszintigraphie (BW 250/183)

Die retrospektive Auswertung der Daten aller Patienten, die mit dem monoklonalen Mausantikörper BW 250/183 zwischen 1989 und 1995 untersucht wurden, hat gezeigt, daß bei keinem dieser Patienten während des Untersuchungszeitraumes Unverträglichkeitsreaktionen auftraten. Der monoklonale Antikörper lag in Kit-Form vor, die Inkubation mit ^{99m}Tc -Pertechnetat zur Injektion konnte problemlos jederzeit erfolgen, da ^{99m}Tc -Pertechnetat als Generatorprodukt immer in ausreichender Menge vorhanden ist. Nach intravenöser Applikation erfolgten die Ganzkörperaufnahmen nach 4 h und 24 h p.i., die Aufnahmezeit war jeweils mit 30 Minuten pro Aufnahmezeitpunkt für den Patienten sehr angenehm. Da die Aufnahmen nur in planarer Technik erfolgten, konnten die Patienten auf der Patientenliege in einer bequemen Position mit den Armen parallel zum Körper positioniert werden.

Die Analyse der akquirierten Daten erbrachte, daß alle vertebralem Entzündungsherde sich immer unabhängig vom Grad der Entzündung als photopenische Aktivitätsausparung darstellten. Morphologisch hatten Photopenien, die durch eine Spondylitis hervorgerufen wurden, einen bikonkaven Charakter, wohingegen metastatische vertebralem Tumorinfiltrationen eine blockwirbelartige und degenerative Veränderungen meist eine lateral begrenzte Aktivitätsausparung aufzeigten.

Abbildung 5 : Bikonkave Aussparung in Höhe TH 9/10 bei einem 57-jährigen Mann mit Spondylitis. ROI zeigt eine Zunahme des Uptakes von 4 h p.i. zu 24 h p.i.. Histologie: hochgradiger Infekt .

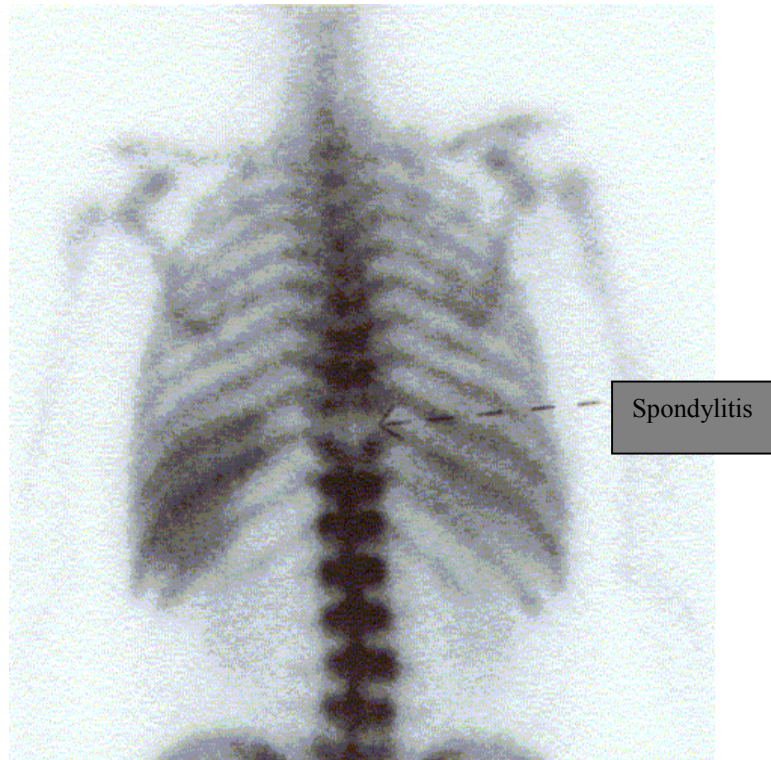


Abbildung 6: 68-jähriger Patient mit multilokulärem Plasmozytombefall TH 7/8 und L5. Blockwirbelartige Tumorinfiltration.

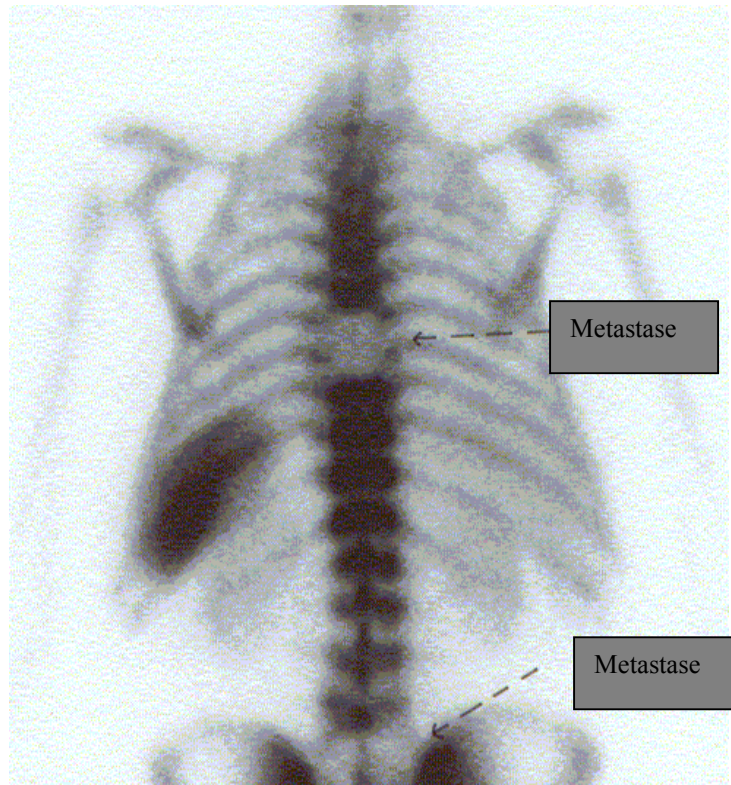
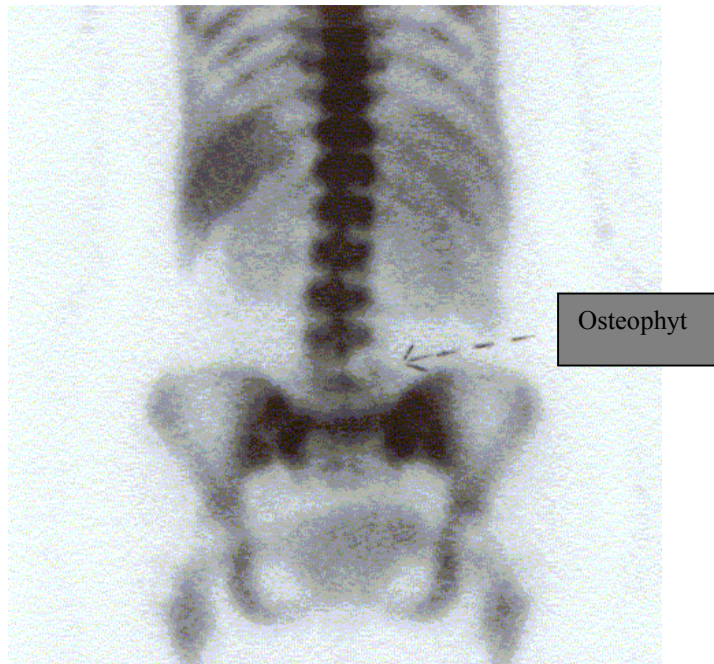


Abbildung 7: Degenerativ bedingte, lateral betonte Aktivitätsaussparung bei einem 62-jährigen Patienten ohne histologische Zeichen einer Infektion.



Eine Differenzierung zwischen entzündlichen, metastatischen und degenerativen vertebrogenen Veränderungen kann auf Grund des morphologischen Speicherverhaltens und der Veränderungen der Speicheraktivität über einen Zeitraum von 24 Stunden nicht erbracht werden. Derzeit noch unklar bleibt die genaue Ursache, warum monoklonale Mausantikörper BW 250/183 auch hochgradige Infekte in der Wirbelsäule nicht mit einem Positivkontrast darstellen können. Diskutiert wird, daß statisch erhöhte Druckverhältnisse auf Höhe der betroffenen Bandscheibe eine Migration von Eiweißen und Granulozyten in den Fokus nicht zulassen. Dies würde unter anderem auch die hohe Inzidenz chronischer Verläufe der Spondylodiszitiden erklären. Eine weitere Erklärung wäre, daß die Photopenie durch eine kräftigere physiologische Darstellung des umgebenden Knochenmarks angrenzender Wirbelkörper betont wird. Das

Epitop, welches von dem monoklonalen Mausantikörper BW 250/183 detektiert wird, findet sich auf der Oberfläche von Granulozyten, Myelozyten und Promyelozyten. Etwa 10% - 20% des radioaktiv markierten Antikörpers wird an zirkulierende Granulozyten gebunden. Somit kommt es zu einer physiologischen Darstellung des hämatopoetisch aktiven Knochenmarks. Etwa 19% des BW 250/183 Antikörpers zirkuliert frei (Bosslet 1985). Ein weiterer Grund könnte die geringe Anzahl der Granulozyten im Entzündungsherd sein. In der Mehrzahl aller Fälle beginnt eine ausführliche Diagnostik erst 2-3 Monate nach Eintreten initial oft nur blander Wirbelsäulenbeschwerden. Dieser Zeitraum ist ausreichend um eine Chronifizierung des Entzündungsprozesses eintreten zu lassen, womit dann im Entzündungsherd eine Lympho- sowie Plasmazellkomponente die der Granulozyten überwiegt.

Der monoklonale Mausantikörper BW 250/183 ist hochsensitiv im Nachweis entzündlicher Veränderungen in der Wirbelsäule mit einer Sensitivität von 100% (Gratz 1997) bei gleichzeitig sehr niedriger Spezifität. Eine verlässliche Differentialdiagnose mit BW 250/183 zur Unterscheidung zwischen Spondylitis/-diszitis, Metastase und degenerativen Wirbelsäulenveränderungen ist nicht möglich.

7.2.3. Unspezifische Entzündungsszintigraphie (^{67}Ga -Zitrat und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP)

^{67}Ga -Zitrat ist ein Zyklotronprodukt. ^{67}Ga -Zitrat muß ebenfalls wie 2-Fluor-2'-Deoxyglucose vorkalibriert werden, um von der Herstellungsstätte bis zum Endabnehmer in ausreichender Aktivitätsmenge vorhanden zu sein. Ein Vorteil von ^{67}Ga -Zitrat gegenüber 2-Fluor-2'-Deoxyglucose ist seine sehr lange physikalische Halbwertszeit (HWZ phys.) von 78 Stunden. Demgegenüber ist die HWZ phys. von 2-Fluor-2'-Deoxyglucose lediglich 1.5 Stunden. Daraus ergibt sich mit ^{67}Ga -Zitrat

die Möglichkeit bis zu 72 Stunden nach Applikation Aufnahmen machen zu können. Die lange physikalische Halbwertszeit sowie die biophysikalischen Eigenschaften von $^{67}\text{Gallium-Zitrat}$ machen $^{67}\text{Gallium-Zitrat}$ zu einem idealen Tracer zum Nachweis akuter und chronischer Entzündungen, da $^{67}\text{Gallium-Zitrat}$ in Entzündungen an interstitielles Lactoferrin bindet, das von aktivierten Leukozyten sezerniert wird (Tzen 1980, Hoffer 1980, Becker 1995). Anschließend wird $^{67}\text{Gallium-Zitrat}$ in Mikroorganismen in Form von Siderophoren aufgenommen. Diese sind Chelatbildner, die eine hohe Bindungsaffinität sowohl zum Eisen als auch zum Gallium aufweisen. Nach Bindung von $^{67}\text{Gallium-Zitrat}$ an Siderophoren kommt es zu einer raschen Inkorporation des Komplexes in den Mikroorganismus.

Nach intravenöser Applikation wurde von keinem Patienten Angaben über Unverträglichkeitsreaktionen gemacht. Nachdem $^{67}\text{Gallium-Zitrat}$ intravenös appliziert wurde, konnten erste Aufnahmen erst nach 48 Stunden erfolgen, da vorher keine ausreichende Bindung des Tracers an entzündliche Zellen bestand und auf Grund langsamer Ausscheidung von $^{67}\text{Gallium-Zitrat}$ eine zu hohe unspezifische Hintergrundaktivität vorlag. Die Dauer der Untersuchung selbst war mit 90 Minuten relativ lang, da jeweils eine Ganzkörperuntersuchung (=30 min), und mindestens zwei tomographische Schichtaufnahmen (=je 30min; (60 min)) durchgeführt werden mußten.

Bezüglich der retrospektiven Datenanalyse aller mit $^{67}\text{Gallium-Zitrat}$ untersuchten Patienten konnte gezeigt werden, daß $^{67}\text{Gallium-Zitrat}$ in SPECT-Technik der planaren Untersuchungstechnik im Nachweis von Entzündungen deutlich überlegen war. $^{67}\text{Gallium-Zitrat}$ SPECT erfaßte alle Patienten mit Spondylitis und erlaubte zudem eine semiquantitative Abschätzung des Entzündungsgrades.

Ein großes Problem stellen die für eine Gammakamera ungünstigen physikalischen Abbildungseigenschaften von $^{67}\text{Gallium-Zitrat}$ dar. Als akzeptiertes Kriterium für den positiven Nachweis einer Spondylitis-/diszitis


gelten die Regeln von Palestro 1997 sowie Rosenthal 1979, die besagen, daß eine Osteomyelitis dann vorliegt, wenn die Aktivitätsspeicherintensität bei gleichartigem Verteilungsmuster von ^{67}Ga -Zitrat größer als die von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP ist. Ebenfalls kann dann von einer Osteomyelitis ausgegangen werden, wenn die Speicherintensität von ^{67}Ga -Zitrat identisch der von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP ist, jedoch die Ausdehnung von ^{67}Ga -Zitrat die von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP übertrifft. Bei planaren Ganzkörperaufnahmen wurde jedoch in der vorliegenden Studie eine große Anzahl von Infektherden mittels ^{67}Ga -Zitrat szintigraphisch nicht erfaßt. Wendet man die Regeln von Palestro et al. 1997 und Rosenthal et al. 1976 an, so kommt es zu einer hohen Anzahl falsch negativer Befundergebnisse.

^{67}Ga -Zitrat SPECT war zwar in der Lage, alle Patienten mit einer Wirbelsäulenosteomyelitis zu identifizieren, konnte jedoch keine ausreichende Aussage über die Anzahl der betroffenen einzelnen Wirbelkörper machen. Zur Lösung dieses Problemes mußte eine zusätzliche Untersuchung entweder in Form einer Knochenszintigraphie mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP in SPECT-Technik oder in Form einer MRT-Untersuchung durchgeführt werden. Zur entgeltigen Diagnosefindung waren somit etwa 7 Tage notwendig. In SPECT-Technik scheinen die Kriterien von Palestro 1997 und Rosenthal 1979 keine Gültigkeit zu haben, da osteoporotische Wirbelkörpersinterungen sowie ausgeprägt degenerative Veränderungen eine sehr hohe $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP Speicherintensität aufwiesen, die die von ^{67}Ga -Zitrat übertrifft.

8. Strahlenschutz

Obwohl 2-Fluor-2'-Deoxyglucose ein hochenergetischer Positronenstrahler ist, liegt die Strahlenbelastung für den Patienten deutlich niedriger als vergleichbare nuklearmedizinische und radiologische Standarduntersuchungen. Dies lässt sich durch die extrem kurze physikalische Halbwertszeit von 2-Fluor-2'-Deoxyglucose sowie die rasche renale Sekretion erklären. Ein Vergleich der Untersuchungsmethoden sowie die entsprechenden Äquivalentdosen in mSv (Milli Sievert) stellt sich wie folgt dar:

Natürliche Strahlenbelastung und Strahlenbelastung in der Radiologie / Nuklearmedizin

	20 mSv	<u>CT</u> - Abdomen Linksherzkatheter	<u>Ga</u> - 67 Szintigraphie <u>In</u> - 111 Leukozyten
	10 mSv	<u>CT</u> - Thorax KE Magen - Darm - Passage	Immunentzündungsszintigraphie 99mTc - HMPAO - Leukozyten I - 123 MIBG Myokardszintigraphie mit 99mTc-MIBI
	4 mSv ^ (natürliche Strahlenbelastung)	Pyelogramm CT - Schädel Becken Übersicht BWS - 2E Schädel - 2E	<i>F-18-FDG PET</i> (3.5 mSV) Leber - Milzszintigraphie Hirnperfusionsszintigraphie Meckel - Scan <u>Knochenszintigraphie:</u> Niere DMSA Niere MAG - 3 Schilddrüse mit 99mTc Lungenperfusionsszintigraphie
	1 mSv		
	0.1 mSv	Thorax - 2E	Niere I-131 Hippuran

9. Schlußfolgerungen

Die F-18-2-Fluor-2'-Deoxyglucose (F-18-FDG) Szintigraphie mit einer Koinzidenzkamera stellt eine praktikable und einfach durchzuführende Untersuchungsmethode bei Patienten mit Spondylitis/-diszitis dar. Unabhängig vom Grad der Entzündung und Ausdehnung des Infekts auf benachbarte Strukturen ist eine übersichtliche Darstellung mittels F-18-2-Fluor-2'-Deoxyglucose möglich.

Gegenüber herkömmlichen Untersuchungsmöglichkeiten bietet die F-18-2-Fluor-2'-Deoxyglucose (F-18-FDG) Szintigraphie mit einer Koinzidenzkamera den Vorteil:

- a.) eines besseren morphologischen Auflösungsvermögens z.B. gegenüber ⁶⁷Gallium-Zitrat, da die Koinzidenzkamera meßtechnisch auf die hochenergetischen Positronenstrahler vorbereitet ist,
- b.) einer hohen Sensitivität durchaus vergleichbar mit der der MRT,
- c.) einer hohen Spezifität, die bei der gleichen morphologischen Auflösbarkeit über die Spezifität der Skelettszintigraphie hinausgeht,
- d.) der Möglichkeit der Ganzkörpererfassung, wie sie radiologisch gerätetechnisch nicht möglich ist,
- e.) der niedrigen Strahlenexposition für den Patienten von nur 3.5 mSv.

Die F-18-2-Fluor-2'-Deoxyglucose (F-18-FDG)-Szintigraphie mit einer Koinzidenzkamera reicht zum Nachweis einer Spondylitis, zur Beurteilung der einzelnen Wirbelkörper und Infektausdehnung sowie zur semiquantitativen Beurteilung des Entzündungsgrades aus. Mit F-18-2-Fluor-2'-Deoxyglucose ist szintigraphisch eine differentialdiagnostische Unterscheidung zwischen entzündlichen degenerativen und metastatischen Wirbelsäulenläsionen möglich.

10. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu klären, ob F-18-2-Fluor-2'-Deoxyglucose mit einer Koinzidenzkamera zum Nachweis einer Spondylitis/-diszitis eingesetzt werden kann, um somit eine Osteomyelitis in der Wirbelsäule treffsicher, schnell und spezifisch nachweisen zu können.

Überprüft wurde, ob F-18-2-Fluor-2'-Deoxyglucose mit einer Koinzidenzkamera eine Differenzierung gegenüber degenerativen und malignen Wirbelsäulenerkrankungen zuläßt, ob das morphologische Auflösungsvermögen des neuen Kamerasystems zur exakten Bestimmung einzelner Wirbelkörperentzündungen, einzelner Strukturabschnitte wie z.B. der Bandscheibe / Abschlußplatten / Wirbelkörper / Weichteile ausreicht und ob eine quantitative bzw. qualitative Beurteilung des Entzündungsgrades möglich ist.

Ferner sollte gezeigt werden, daß F-18-2-Fluor-2'-Deoxyglucose mit einer Koinzidenzkamera als alleinige Bildgebung zum Nachweis einer Spondylitis/-diszitis ausreichend ist und daß komplementäre nuklearmedizinische bzw. radiologische Untersuchungen nicht mehr notwendig sind.

Die prospektiv erhobenen Daten von F-18-2-Fluor-2'-Deoxyglucose mit einer Koinzidenzkamera wurden mit retrospektiven Daten von Untersuchungstechniken verglichen, die in der Nuklearmedizin den Standard im Nachweis einer Osteomyelitis darstellen.

Es wurden 20 Patienten mit klinisch, laborchemisch und radiologisch gesicherter Spondylitis/-diszitis (8 Männer, 12 Frauen, Altersmittel 69 Jahre) prospektiv untersucht. Bei den Patienten wurden 20 Szintigraphien mit F-18-2-Fluor-2'-Deoxyglucose und einer Koinzidenzkamera durchgeführt. Als Goldstandard galt die MRT-Untersuchung sowie die histologische Aufarbeitung am operativen Präparat. Zur szintigraphischen Beurteilung des Entzündungsgrades wurde über den betroffenen Wirbelkörpern in ROI - Technik die Speicheraktivität semiquantitativ mit dem Speicherverhalten gesunder Wirbelkörper verglichen. Es zeigte sich, daß unabhängig von der Lokalisation in der Wirbelsäule und der Ausdehnung des Infektes direkte

Rückschlüsse auf den Grad der Entzündung gezogen werden können. Ermittelt wurde mit der ROI - Technik, daß ein:

- Hochgradiger Infekt bei \geq 1.50 T/B
- Mittelgradiger Infekt bei \cong 1.35 T/B
- Geringgradiger Infekt bei \leq 1.25 T/B vorliegt.

Dies hat Gültigkeit bei Entzündungen, die entweder im Bereich der Bandscheibe bereits nicht mehr existieren oder aber bei Entzündungen bzw. Infekten, die nur auf den Wirbelkörper beschränkt sind. Falsch hohe ROI - Messungen finden sich dagegen bei floriden Entzündungen der Bandscheibe. Eine Korrelation zwischen Grad der Entzündung in der Bandscheibe und der ROI - Messung konnte nicht gefunden werden. Morphologisch ist das Auflösungsvermögen von F-18-2-Fluor-2'-Deoxyglucose mit einer Koinzidenzkamera so hoch, daß problemlos visuell zwischen einer Spondylodiszitis (also nur auf die Bandscheibe begrenzt) und einer Spondylitis (also nur auf den Wirbelkörper begrenzt) differenziert werden konnte. Ebenfalls war es problemlos möglich, einzelne, nahe beieinander liegende, infizierte Wirbelkörper räumlich voneinander zu trennen.

Ein Problem stellten Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus dar. Eine subkutan applizierte Dosis von 3 IU ALT-Insulin erniedrigt den Serumglukosespiegel des Patienten um 90-100 mg% innerhalb weniger Minuten, erhöht jedoch die Anzahl der Glucosetransporter Glut-₄ und Glut-₅ um das 40-fache im Herz- und Muskelgewebe. Dies hatte zur Folge, daß das intravenös applizierte F-18-2-Fluor-2'-Deoxyglucose in Herz- und Muskelgewebe aufgenommen wurde. Ein erhöhter Serumglukosespiegel von circa 200-250 mg% verdrängt dagegen kompetitiv F-18-2-Fluor-2'-Deoxyglucose von den Glucoserezeptoren auf den Granulozyten.

Es ist deshalb von fundamentaler Bedeutung, daß diese Patienten diätetisch kontrolliert werden und daß eine 24-stündige Zuckerkarenz vor der Untersuchung eingehalten wird.

Aus strahlenhygienischen Überlegungen heraus können auch jüngere Patienten und insbesondere junge Frauen im gebärfähigen Alter einer Untersuchung mit F-18-2-Fluor-2'-Deoxyglucose zugeführt werden, da die Äquivalentdosis mit nur 3.5 mSv in der Größenordnung einer normalen Skelettszintigraphie mit ^{99m}Tc -MDP und deutlich niedriger als ^{67}Ga -Zitrat bzw. CT ist.

11. Literaturverzeichnis

Ahmed N, Kansara M, Berridge MV. Akute regulation of glucose transport in a monocyte-macrophage cell line: Glut-3 affinity for glucose is enhanced during the respiratory burst.
Biochem J 1997; 327 (Pt 2): 369-375.

Al-sheikh W, Sfakianokis GN, Mnaymneh W et al. Subacute and chronic bone infections: diagnosis using ^{111}In , ^{67}Ga and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP bone scintigraphy and radiography.
Radiology 1985; 155: 501-506

Bähre M, Meller B, Luig H, Lauer I, Engelmann B, Richter E. Positronenemissionstomographie mit einem Gammakamera-Koinzidenzsystem-Zwischenbilanz nach 7 Monaten.
Nuklearmedizin 1998; 37 P98 (Abs)

Barghouti S, Everett KDE, Speert DP. Nonopsonic phagocytosis of *Pseudomonas aeruginosa* requires facilitated transport of D-glucose by macrophages.
J Immunol 1995;154: 3420-3428.

Becker W. Immunoscintigraphy of infectious lesions; in: Immunoscintigraphy: facts and fiction, proceedings of the International Symposium on Immunoscintigraphy, Göttingen, November 1989; hrsg. Munz DL, Emrich D;
Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam 1990, 159-170.

Becker W, Wolf F. Immunoscintigraphy of Blood Cell Elements.

J Nucl Med 1989; 28 : 148-159

Becker W, Horst U, Fischbach W, Pasurka B, Schäfer R, Börner W.

Kinetic data of in-vivo labeled granulocytes in humans with murine Tc-99m labeled monoclonal antibody.

Eur J Nucl Med 1989; 15: 361-366

Becker W. Entzündungsdiagnostik mit autologen Leukozyten und murinen monoklonalen Antikörpern.

Nuklearmedizin 1992; 15: 273-286.

Becker W, Bair J, Behr T, Repp R, Streckenbach H, Beck H, Gramatzki M, Winship MJ, Goldenberg DM and Wolf F. Detection of Soft - Tissue Infections and Osteomyelitis Using a Technetium -99m-Labeled Anti-Granulocyte Monoclonal Antibody Fragment.

J Nucl Med 1994; 35: 1436 - 1443

Becker W. Entzündungen; in: Nuklearmedizin; hrsg. v. Büll U, Schicha H u.a.. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1994, 404-418.

Becker W. The contribution of nuclear medicine to the patient with infection.

Eur J Nucl Med 1995; 22: 1195-1211

- Bell GI, Burant CF, Takeda J, Gould GW. Structure and function of mammalian facilitative sugar transporters.
J Biol Chem 1993; 268: 19161-19164.
- Borregaard N, Herlin T. Energy metabolism of human neutrophils during phagocytosis.
J Clin Invest 1982; 70: 550-557
- Bosslet K, Lüben G, Schwarz A, Hundt E, Harthus HP, Seiler FR, Muhrer C, Klöppel G, Kayser K, Sedlacek HH. Immunohistochemical localization and molecular characteristics of three monoclonal antibody-defined epitopes detectable on carcinoembryonic antigen (CEA).
Int J Cancer 1985; 33: 643
- Buscombe JR, Lui D, Ensing G, de-Jong R, Ell PJ. ^{99m}Tc-human immunoglobulin (HIG)--first results of a new agent for the localization of infection and inflammation.
Eur J Nucl Med. 1990; 16(8-10): 649-55
- Chakrabarti R, Jung CY, Lee TP, Liu H, Mookerjee BK. Changes in glucose transport and transporter isoforms during the activation of human peripheral blood lymphocytes by phytohemagglutinin.
J Immunol 1994; 152: 2660-2668
- Chan SM, Hoffer PB, Maric N, Duray P. Inhibition of Ga-67 uptake in melanoma by a anti-human transferrin receptor monoclonal antibody. J

Nucl Med-Proceedings of the 34th annual meeting 1987; 28: 1303-1307.

Cook GJR, Maisy MN, Fogelman I. Normal variants, artefacts and interpretative pitfalls in PET imaging with 18-fluoro-2-deoxyglucose and carbon-11 methionine.

Eur J Nucl Med 1999; 26: 1363-1378

Datz FL and Thorne DA. Cause and Significance of cold Bone Defects on Indium-111-Labeled Leukocyte Imaging.

J Nucl Med 1987; 28: 820-823

DeSchrijver M, Straule K, Senekowitsch R, Friedrich R. Scintigraphic assessment of inflammatory lesions with inert, ^{99m}Tc-labeled nanometer sized colloids.

Nucl Med Commun 1987; 8: 895-908

Dick W, Graf R, Morscher E. Die Therapie der bakteriellen Spondylitis und Spondylodisitis.

Therapeutische Umschau 1987; Band 44 Heft 10: 722-727

Elgazzar AH, Abdel-Dayem HM, Clark JD, Maxon HR.

Multimodality imaging of osteomyelitis.

Eur J Nucl Med 1995; 22: 1043-1063

Emery T, Hoffer PB. Siderophore-mediated mechanism of gallium uptake demonstrated in the microorganism *Ustilago sphaerogena*.

J Nucl Med 1980; 21: 935-939.

Ernst HU. Der diagnostische Wert der Wirbelsäulenpunktion bei Spondylitis.

Therapiewoche 1984; 34: 443-447

Eschner W. Entwicklung eines Verfahrens zur räumlichen Berechnung der Verteilung des inkorporierten Radiopharmakons bei der Szintigraphie mit einer rotierenden Gammakamera. Math.-Nat.Diss. Göttingen 1991.

Everett KDE, Barghouti S, Speert DP. In vitro culture of murine peritoneal and alveolar macrophages modulates phagocytosis of *Pseudomonas aeruginosa* and glucose transport.

J Leucoc Biol 1996; 59: 539-544

Fernandez-Ulloa M, Vasavada PJ, Hanslits ML, Volarich DT, Elgazzar AH. Diagnosis of vertebral Osteomyelitis : Clinical, Radiological and Scintigraphic Features.

Orthopedics 1985; 8 : 1144 - 1150

Fogelman I. The use of whole- body-retention of ^{99m}Tc - MDP in the diagnosis of metabolic bone disease.

J Nucl Med 1992; 19: 270-275

Gallagher BM, Fowler JS, Guttererson NI, MacGregor RR, Wan CN, Wolf AP.

Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [18F] 2'-deoxy-2-fluoro-D-glucose.

J Nucl Med 1978; 19: 1154-1161

Gamelli RL, Liu H, He LK, Hofmann CA. Augmentations of glucose uptake and glucose transporter-1 in macrophages following thermal injury and sepsis in mice.

J Leucoc Biol 1996; 59: 639-647

Gemsa D, Kalden JR, Resch K. Entzündungsreaktion. In: Immunologie, Thieme Verlag Stuttgart, New York 1997

Georgi P, Kaps HP und Sinn HJ. Leukozytenszintigraphie bei entzündlichen Prozessen der Wirbelsäule.

Radiologe 1985; 25: 324-328

Gutowski TD, Fisher SJ, Moon S, Wahl RL. Experimental studies of [18F]-2-fluoro-2'-deoxy-D-glucose (FDG) in infection and in reactive lymph nodes.

J Nucl Med 1992; 33: 925 (Abstr)

Gratz S, Braun HG, Behr TM, Meller J, Herrmann A, Conrad M, Rathmann D, Bertagnoli R, Willert HG and Becker W. Photopenia in Chronic Vertebral Osteomyelitis with Technetium - 99m - Antigranulocyte Antibody(BW250/183).

J Nucl Med 1997; 38(2): 211-216

Gratz S, Behr T, Schmitt HA, Wüstner M, Morguet A, Meller J, and Becker W. ^{99m}Tc -labeled antigranulocyte monoclonal antibody Fab' fragments (LeukoScan[®]) for diagnostic imaging of bone and soft tissue infections. *J Nucl Med* 1998; 39 Suppl., P 34

Gratz S, Becker W. Entzündungsszintigraphie mit ^{99m}Tc -markierten monoklonalen Antikörper-Fab'-Fragmenten (LeukoScan[®])
In: Gratz S, Becker W W. Zuckschwerdt Verlag München, Bern, Wien, New York, ISBN 3-88603-661-8

Gratz S, Oestmann JW, Dörner J, Opitz M, Behr TM, Meller J, Conrad M and Becker W. Pretreated Vertebral Osteomyelitis : Evaluation with Gallium-67-Citrate SPECT.
Nucl Med Comm 2000; 21: 111-120

Gratz S, Raddatz D, Hagenah G, Behr TM, Meller J and Becker W. ^{99m}Tc -labelled antigranulocyte monoclonal antibody Fab' fragments (LeukoSan[®]) versus echocardiography in subacute infective endocarditis.
Int J Cardiology 2000 (accepted for press)

Gruss P, Tannenbaum H, Ott Tannenbaum B, Megele R, Tassler J, Spohr A, Gerhart G, Gussmann S. Die Verlaufsformen der Spondylodiszitis nach Bandscheibenoperation-zur Genese, Therapie und Prophylaxe.
Neurochirurgia-Stuttgart 1992; 35 (3): 79-84

Guhlmann A, Brecht Krauss D, Suger G, Glatting G, Kotzerke J, Kinzl L, Reske-SN. Fluorine-18-FDG PET and technetium-99m antigranulocyte antibody scintigraphy in chronic osteomyelitis.

Nucl-Med 1998; 39: 2145-52

Hermann HJ. Nuklearmedizin, 2. Auflage; Urban und Schwarzenberg, München 1989

Hoffer PB, Huberty J, Khayam-Bashi H. The association of Ga-67 and lactoferrin.

J Nucl Med 1977; 18: 713-717

Hoffer P. Gallium: Mechanisms. *J Nucl Med* 1980; 21: 282-285

Hotze AL, Briele B, Overbeck B, Kropp J, Grünewald F, Mekkawy MA, von Smekal A, Moeller F. and Biersack HJ. Technetium-99m-Labelled Anti-Granulocyte Antibodies in suspected Bone Infections.

J Nucl Med 1992; 33: 526-531

Ito Y, Okuyama S, Sato K, Takahashi K, Sato T, Kanno I. ^{67}Ga tumor scanning and its mechanisms studied in rabbits.

Radiology 1971; 100: 357-62

Ichiya Y, Kuwabara Y, Sasaki et al. FDG-PET in infectious lesions: detection and assessment of lesion activity.

Ann Nucl Med 1996; 10: 185-191

Jones HA, Sriskandan S, Peters AM, Pride NB, Krausz T, Boobis AR, Haslett C. Dissociation of neutrophil emigration and metabolic activity in lobar pneumonia and bronchiectasis.

Eur Respir J 1997; 10: 795-803

Jordan K. Meßtechnik Teil I; in: Nuklearmedizin; hrsg. v. Büll U., Schicha H. u.a.; Georg Thieme Verlag Stuttgart 1994; 36-59

Joseph K, Damann V, Engeroff G, Gruner KR. Markierungen von Leukozyten mit Technetium-99m-HMPAO: erste klinische Ergebnisse.

Nuc Compact 1986; 17: 277-283

Joseph K, Höffken H, Bosslet K, Schorlemmer HU. In vivo labelling of granulocytes with 99mTc anti-NCA monoclonal antibodies for imaging inflammation.

Eur J Nucl Med 1988; 14: 367-373.

Kägi F, Magerl W, Jeanneret U. Diagnostische Wirbelpunktion, Münchner *Medizinische Wochenschrift* 1983; 125: 901-902

Knopp MV, Bischoff HG. Evaluation of pulmonary lesions with positron emission tomography.

Radiologe 1994; 34: 599-591

Kramer J, Schatter M, Pongracz N et al. Therapiekontrolle der Spondylitis mittels MRT.

Zentrbl Radiol 1989; 138: 767

Krödel A . Differenzierte operative und konservative Therapie der Spondylitis und Spondylodiszitis.

*Z. Ortop.*1989; 127: 587-596

Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulocytes studied by microautoradiography.

J Nucl Med 1992; 33: 1972-1980.

Kuhr M, Liebig K, Metzeler T. Behandlungsergebnisse und differenziertes Therapiekonzept der Spondylitis und Spondylodiszitis.

Ortop. Praxis 1995; 511-515

Laue-Savic A, Börner A, Voth E, Munz DL, Emrich D. Simultaneous Comparison of Biodistribution of ¹¹¹In-Oxine Granulocytes and ^{99m}Tc-antigranulocyte Antibodies; in: Nuclear Medicine-Trends and Possibilities in Nuclear Medicine; hrsg. v. Schmit HAE, Buraggi GL. Schattauer Verlag Stuttgart 1989; 110-113

Lavender JP, Lowe J, Barker JR, Burn JI, Chaudhri MA. Gallium 67 citrate scanning in neoplastic and inflammatory lesions.

Br J Radiol 1971; 44: 361-366

Lewellen TK, Miyaoka RS, Swan WL. PET imaging using dual-headed gamma cameras: An update.

Nucl Med Commun 1999; 20: 5-12

Lewis PJ, Salama A. Uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in sarcoidosis.

J Nucl Med 1994; 35: 1647-1649.

Lisbona R. Rosenthal Observations on the sequential use of 99mTc-phosphate complex and 67Gallium imaging in osteomyelitis, cellulitis, and septic arthritis.

Radiology 1977; 123: 123-129

Lorenzen J, Bleckmann C, Münchow N, Buchert R, Bohuslavski H. Einsatz der F-18-FDG-PET bei Patienten mit unklarem Fieber.

Nucl Med 1999; 38: A 45.

Locher JT, Seybold K, Andres RY, Schubiger PA, Mach JP, Buchegger F. Imaging of inflammatory and infectious lesions after injection of radioiodinated monoclonal anti-granulocytes antibodies.

Nucl Med Commun 1986; 7(9): 659-70

Luig H, Eschner W, Bähre M, Voth E, Nolte G. An iterative strategy for determining the source distribution in single photon emission computed tomography using a rotating gamma camera (SPECT).
Nucl Med 1988; 27(4): 140-6

Mauck JW, Matzen KA. Operative Stabilisierung der HWS bei Wirbelsäulentumoren. In: Die operative Behandlung der Halswirbelsäule, herausgegeben von Matzen KA, Zuckschwerdt Verlag München 1994

Meller J, Ivancevic V, Conrad M, Gratz S, Munz DL, Becker W. Clinical value of immunoscintigraphy in patients with fever of unknown origin.
J Nucl Med 1998; 39: 1248-53

Modic TH, Feiglin GH, Piraino D. Vertebral Osteomyelitis: Assessment Using MR.
Radiology 1985; 147: 157

Mok YP, Carney WH and Fernandez-Ulloa M. Skeletal Photopenic Lesions in ^{111}In wbc Imaging.
J Nucl Med 1984; 25: 1322-1326

Oehr P. Stoffwechsel und Transport von Glucose und FDG. in: PET in der Onkologie, hrsg. v. Ruhlmann J, Oehr P, Biersack HJ.

Springer Verlag, Berlin- Heidelberg - New York 1998; 31-45.

Okuno Y, Gliemann J. Effect of chemotactic factors on hexose transport in polymorphonuclear leucocytes.

Biochem Biophys Acta 1988; 941: 157-164.

Osman S, Danpure HJ. The use of 2-(18) fluoro-2-deoxy-D-glucose as a potential in vitro agent for labeling human granulocytes for clinical studies by positron emission tomography.

Int J Rad Appl Instrum 1992; 19: 183-190

Otte P, Schlegel KF. Aktuelle Orthopädie, Behandlung der sekundär-chronischen Osteomyelitis, 1986; Ferdinand Enke Verlag Stuttgart

Oyen WJ, Claessens RA, van Horn JR, van der Meer JW, Corstens FH. Scintigraphic detection of bone and joint infections with indium-111-labeled nonspecific polyclonal human immunoglobulin G.

J Nucl Med 1990; 31(4): 403-12

Palestro CJ, Kim DK, Swyer AJ, Vallabhajosula S, Goldsmith S. Radionuclide diagnosis of vertebral osteomyelitis: In-111-leukocyte and Tc-99m methylene diphosphonate bone scintigraphy.

J Nucl Med 1991; 32: 1861-1865

Palestro CJ, Torres MA. Radionuclide imaging in orthopedic infections.

Semin Nucl Med 1997; 27(4): 334-345

Peters AM, Danpure HJ, Osman S, Hawker RJ, Henderson BL, Hodgson HJ, Kelly JD, Neirinckx RD, Lavender JP. Clinical experience with ^{99m}Tc -hexamethylpropylene-amineoxime for labelling leucocytes and imaging inflammation.

Lancet 1986; 25: 2(8513): 946-949

Peters AM. The use of nuclear medicine in infections.

Br J Radiol 1998; 71: 252-261.

Reuland P, Winker KH, Heuchert T, Ruck P, Muller-Schauenburg W, Weller S.. Detection of infection in postoperative orthopedic patients with technetium-99m-labeled monoclonal antibodies against granulocytes.

J Nucl Med 1991; 32(12): 2209-14

Ritter HP, Matzen KA. Nicht tuberkulöse Spondylotitiden. In: Knochen und Gelenketuberkulose, herausgegeben von Weber U, Rettich H und Jungbluth H, Perimed-Verlag, Erlangen 1985

Rösler H, Geiger L, Als C und Haldemann A. Tomo - Szintigraphische - Differentialdiagnose der Rückenschmerzen, aus : Erkrankungen des Bewegungsapparats, 1993 Verlag Bähler Bern 34 - 42

- Rosenthal L, Lisbona R, Hernandez M, Hadjipavlou A. 99m Tc-PP and 67Ga imaging following insertion of orthopedic devices *Radiology* 1979; 133: 717-721
- Rubin RH, Fischman AJ, Callahan RJ, Khaw BA, Keech F, Ahmad M, Wilkinson R, Strauss HW. 111In-labeled nonspecific immunoglobulin scanning in the detection of focal infection. *N Engl J Med* 1989; 5; 321(14): 935-940
- Rudland PS, Durbin H, Clingan D, de Asua LJ. Iron salts and transferrin are specifically required for cell division of cultured 3T6 cells. *Biophys Res Commun* 1977; 75: 556-562
- Ryan PJ and Fogelman I. The role of nuclear medicine in orthopaedics. *Nuclear Medicine Communications* 1994; 15: 341 - 360
- Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Otsuka M, Tahara T, Fukumura T, Gunasekera R, Masuda K. Ringlike uptake of [18F] -FDG in brain abscess: a PET study. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14: 486-487
- Schauwecker DS. Osteomyelitis: diagnosis with In-111-labeled leukocytes. *Radiology* 1989; 171(1): 141-6

Schorlemmer HU. Inhibition of Functions Related to Human Granulocytes by Specific Murine Monoclonal Antibodies; in: Becker W, Wolf F: Immunszintigraphie von Blutzellen. *Nucl Med* 1989; 28: 148-159

Swartzendruber DC, Idoyaga-Vargas NL. Localization of gallium-67 in peritoneal cells by electron microscopic autoradiography. In: Proceedings of the 31st Annual Meeting of Electron Microscopic Society of America. Arceneaus CG (ed) Baton Rouge, Claitor's Publishing Division, pp 404-405.

Sciuk J, Brandau W, Vollet B, Stucker R, Erlemann R, Bartenstein P, Peters PE, Schober O. Comparison of technetium 99m polyclonal human immunoglobulin and technetium 99m monoclonal antibodies for imaging chronic osteomyelitis. First clinical results. *Eur J Nucl Med* 1991; 18(6): 401-7

Seybold K, Trinkler M, Frey LD, Locher J Th. Antigenicity of Antigranulocytes Antibodies assessed by Hama Follow-up in Patients undergoing Immunoscintigraphy of Infections. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 940 (Abs.)

Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action: Implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 248-257.

Shreve P. Focal fluorine-18-fluorodeoxyglucose accumulation in inflammatory pancreatic disease.

Eur J Nucl Med 1998; 25: 259-264

Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C et al. The (14C) deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilisation: Theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetized albino rat.

J Neurochem 1977; 28: 897-916

Sugawara Y, Braun DK, Kison PV, Russo JE, Zasadny KR, Wahl RL. Rapid detection of human infections with fluorine-18 fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: preliminary results.

Eur J Nucl Med 1998; 25: 1238-1243

Sugawara Y, Gutowski TD, Fisher S, Brown RS, Wahl RL. Uptake of positron emission tomography tracers in experimental bacterial infections: a comparative biodistribution study of radiolabelled FDG, thymidine, L-methionine, ⁶⁷Ga-citrate and ¹²⁵I-HSA.

Eur J Nucl Med 1999; 26: 333-341

Tahara T, Ichiya Y, Kuwabara Y, Otsuka M, Miyake Y, Gunasekera R, Masuda K. High [18F]-fluorodeoxyglucose uptake in abdominal abscesses: a PET study.

J Comput Assist Tomogr 1989; 13: 829-831

- Tan AS, Ahmed N, Berridge MV. Acute regulation of glucose transport after activation of human peripheral blood neutrophils by phorbol myristate acetate, fMLP, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1998; 91: 649-655.
- Thakur ML, Lavender JP, Arnot RN, Silvester DJ, Segal AW. In-111 labeled autologous leukocytes in man. *J Nucl Med* 1977; 18: 1012-1019
- Thakur ML, Lee J, DeGulvio J, Richard MD, Park CH. Human neutrophils: evaluation of adherence, chemotaxis and phagocytosis, following interaction with radiolabeled antibodies. *Nucl Med Commun* 1990; 11: 37-43
- Tzen KY, Oster ZH, Wagner HN Jr, Tsan MF. Role of ironbinding proteins and enhanced capillary permeability on the accumulation of gallium-67. *J Nucl Med* 1980; 21: 31-35
- Warburg O. The metabolism of tumors. Richard R Smith, New York 1931: 129-169
- Weisdorf DJ, Craddock PR, Jacobs HS. Glycogenolysis versus glucose transport in human granulocytes: differential activation in phagocytosis and chemotaxis. *Blood* 1982; 60: 888-893.

Yamada S, Kubota K, Kubota R, Ido T, Tamahashi N. High accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in turpentine-induced inflammatory tissue.

J Nucl Med 1995; 36: 1301-1306.

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Thomas M. Behr für die freundliche Überlassung der Arbeit sowie für die wertvollen Anregungen bei der Bearbeitung des Themas.

Auch Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Stefan Gratz möchte ich an dieser Stelle für die stets konstruktiven Anregungen, für die zur Verfügungstellung eigener Unterlagen sowie für die kritischen Diskussionen meinen herzlichen Dank aussprechen.

Lebenslauf

Am 25.07.1960 kam ich, Edzard Janssen, in Jever als Sohn von Edgar Janhsen, geb. am 20.04.1924 und gestorben am 31.08.1998, sowie von Marga Janhsen, geborene Boeckhoff, geboren am 03.10.1924, zur Welt. Der Beruf meiner Eltern war für beide die Landwirtschaftsmeisterei, in der meine Mutter bis zum heutigen Tag tätig ist. Bis zur Schulreife bin ich in Groß-Charlottengroden 12, Wittmund aufgewachsen. Als Schulbildung habe ich die Volksschule in Carolinensiel vom April 1965 bis Juli 1968 besucht; als Gymnasium das Mariengymnasium in Jever vom August 1968 bis Mai 1980. Zu meinem beruflichen Werdegang habe ich an der Universität Heidelberg bis zum Physikum die Humanmedizin von 1980 bis März 1984 studiert. Anschließend habe ich mich an der Johannes Gutenberg Universität zu Mainz im Wintersemester 1983 / 84 in der Zahnmedizin immatrikuliert und das Studium im Sommersemester mit dem Staatsexamen am 13. Juni 1988 abgeschlossen. Meine Assistenz Zahnarztstätigkeit verbrachte ich in der Praxis von Zahnarzt J. Roth, Mellendorf vom 01.09.1988 bis zum 31.01.1989, Zahnarzt Dr. Drosson, Münster vom 01.03.1989 bis zum 28.02.1990 sowie im evangelischen Krankenhaus Hattingen vom 01.04. 1990 bis zum 31.10.1990. Zur Zeit arbeite ich selbständig in einer Sozietät mit Herrn Dr. Süllwold in Wilhelmshaven.